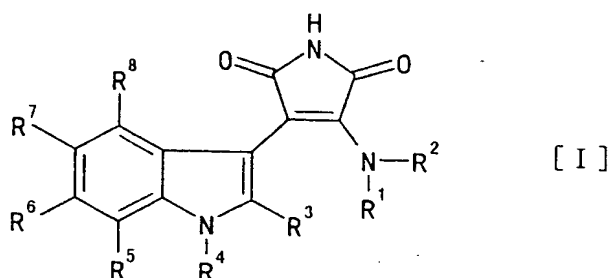




(51) 国際特許分類 C07D 401/14, 403/04, 403/14, 471/04, 487/04, 498/06, A61K 31/40, 31/41, 31/415, 31/44, 31/445, 31/47, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55	A1	(11) 国際公開番号 WO00/06564 (43) 国際公開日 2000年2月10日(10.02.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04085 (22) 国際出願日 1999年7月28日(28.07.99) (30) 優先権データ 特願平10/215070 1998年7月30日(30.07.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)(JP/JP) 〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 稲葉隆之(INABA, Takashi)(JP/JP) 田中正浩(TANAKA, Masahiro)(JP/JP) 迫田健司(SAKODA, Kenji)(JP/JP) 〒569-1125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP) (74) 代理人 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: DISUBSTITUTED MALEIMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL UTILIZATION THEREOF (54)発明の名称 ジ置換マレイミド化合物及びその医薬用途 <div data-bbox="305 1302 1047 1585"><p style="text-align: center;">(I)</p></div> (57) Abstract Disubstituted maleimide compounds represented by general formula [I] or pharmaceutically acceptable salts thereof; and medicinal compositions and protein kinase (PKC) β -inhibitors containing these compounds. Because of selectively inhibiting PKC β , these compounds are usable as efficacious and safe remedies and preventives for diseases caused by PKC such as complications of diabetes, wherein R ¹ represents hydrogen or alkyl; R ² represents aryl, cycloalkyl or a heterocycle; R ³ , R ⁵ , R ⁶ , R ⁷ and R ⁸ represent each hydrogen, halogeno, hydroxy, amino, alkyl or alkoxy; and R ⁴ is W, or R ⁴ and R ³ or R ⁴ and R ⁵ may form together a ring substituted by W thereon (wherein W represents $-(CH_2)_1-(Y)_m-(CH_2)_n-Z$).		

(57)要約

本発明は、下記一般式 [I]



(式中、 R^1 は水素又はアルキル、 R^2 はアリール、シクロアルキル又は複素環基、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は水素、ハロゲン、水酸基、アミノ、アルキル又はアルコキシであり、 R^4 はWであるか、又は R^4 と R^3 、若しくは R^4 と R^5 が一緒になって環上に置換基Wを有する環を形成し、Wは $-(CH_2)_1-(Y)_n-(CH_2)_n-Z$ で表されるジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩、該化合物を含有する医薬組成物、及びプロテインキナーゼC (PKC) β 阻害剤に関する。本発明の化合物はPKC β を選択的に阻害するため、糖尿病合併症をはじめとするPKCに起因する疾患に対し有効かつ安全な治療剤及び予防剤となり得る。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IE	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IL	イスラエル	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IN	インド	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IT	イタリア	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CU	キューバ	KE	ケニア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KR	韓国	PL	ポーランド		
DE	ドイツ			PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

明細書

ジ置換マレイミド化合物及びその医薬用途

技術分野

本発明は、新規ジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩、及びそれらを有効成分として含有してなる医薬組成物に関する。更に詳しくは、選択的にプロテインキナーゼC（PKC）アイソザイム β 活性を阻害することにより糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、糖尿病性神経障害等の糖尿病合併症を治療或るいは予防し得る新規ジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩、及びそれらを有効成分として含有してなる医薬組成物に関する。

背景技術

PKCは、細胞内の多様な情報伝達に中心的な役割を果たすセリン／トレオニンタンパク質リン酸化酵素の一種である。

PKCがリン酸化する蛋白は、上皮細胞成長因子受容体、インスリン受容体、インターロイキン2受容体、アセチルコリン受容体、アドレナリン受容体などの受容体、ホスホランバン、ナトリウムイオンチャンネル、グルコース担体など多数の膜蛋白、筋肉を構成するアクチン、ミオシンなど、グリコーゲンホスホリラーゼキナーゼ、シトクロムP450などの代謝性酵素など多数にわたる。

現在、PKCには少なくとも10種以上のアイソザイムが存在することが知られる。これらアイソザイムは、何れもC末端側にキナーゼドメインを、N末端側に制御ドメインを配した構造をとる。キナーゼドメインは、PKC間では高い相同性を示し、Aキナーゼ（サイクリックAMP依存性プロテインキナーゼ、PKAともいう。）、Gキナーゼ（サイクリックGMP依存性プロテインキナーゼ）、チロシンキナーゼなど他のプロテインキナーゼとも相同性を示す。制御ドメイン中には、カルシウム結合部位、ホルボールエステル結合部位が存在し、その両者を有する一群（ α 、 β （I型、II型）、 γ ）と、ホルボールエステル結合部位のみを有する一群（ δ 、 ϵ 、 θ 、 η ）、及びその両者を欠く一群（ ζ 、 λ ）に区別できる。

PKC α 、 β 、 γ は、ジアシルグリセロール（DAG）等の細胞膜イノシトールリン脂質の代謝産物及びカルシウムにより活性化される、すなわちリン脂質／

カルシウム依存性セリン／トレオニンタンパク質リン酸化酵素である。

P K C 活性化を介する病状としては、網膜血流低下などの血流異常、網膜血管の血管透過性亢進、腎系球体濾過値の亢進などの血管収縮性異常、腎メサンギウム細胞において収縮応答性の低下及び細胞外基質の産生増加が挙げられる。また、転写因子の活性化による細胞増殖異常及び遺伝子発現異常、心筋組織においては心肥大、心臓細動などの病態に係わるなど様々な報告がある。

P K C ファミリーそれぞれのアイソザイムの生体内分布、細胞内分布、活性化機構には差異があることが知られているが、高血糖状態においては網膜、心臓、大動脈、腎系球体では特に P K C β の活性化が顕著である。その理由として、P K C β は他のアイソザイムと比較して低カルシウム濃度での D A G 感受性が高いことが挙げられ、カルシウム濃度の上昇を伴わない D A G 合成系を介する病態、例えば糖尿病においては、P K C β の活性化が著しくなると考えられる。

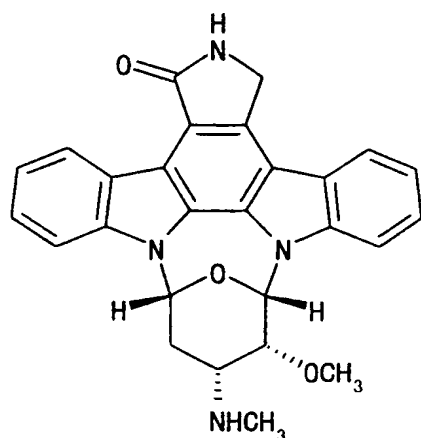
P K C が、細胞内情報伝達に中心的な役割を果たすことを考慮するに、特に、P K C β の分布が多い細胞及び臓器、細胞内のカルシウム濃度上昇を伴わない症状、P K C β を選択的に活性化する因子が関与する症状に於ては、P K C β 活性を選択的に阻害することが望ましく、P K C β 選択的阻害剤が安全かつ副作用の少ない薬剤開発のターゲットとして注目される。

また、P K C の生体内分布について、アイソザイム α はほとんどすべての臓器に存在することを考慮するに、特に P K C α と比較し P K C β を選択的に阻害することは望ましい態様の一つである。

よって P K C 阻害剤は、糖尿病合併症、具体的には糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、糖尿病性神経障害、或るいは動脈硬化、血栓症等の血管障害、炎症、皮膚病、後天性免疫不全症等の免疫性疾患、アルツハイマー病等の中枢神経系疾患、癌など様々な疾患への適応が考えられる。特に糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、糖尿病性神経障害等の糖尿病合併症、中でも糖尿病性網膜症への適応が期待される。

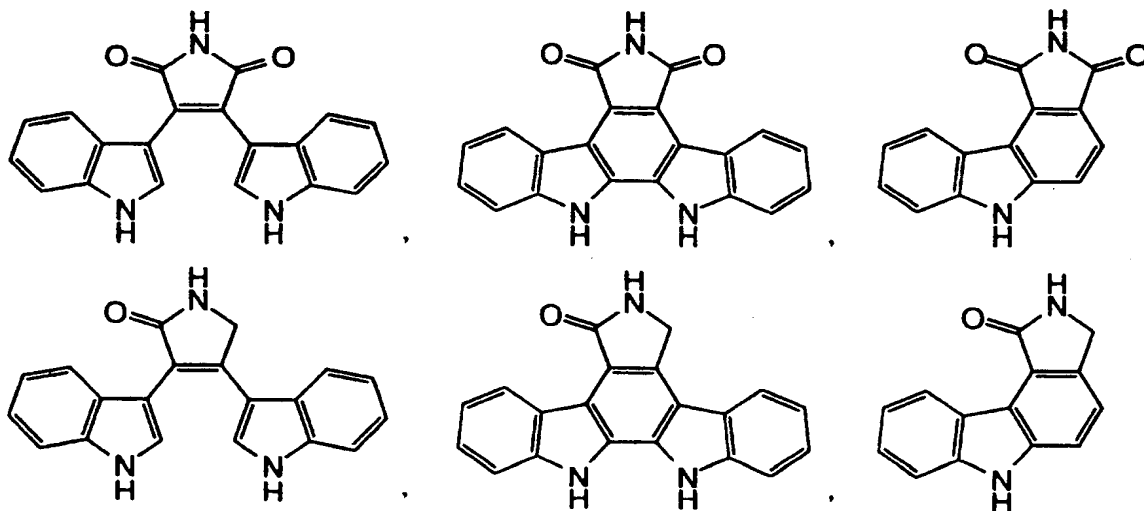
P K C 阻害作用を有する化合物は、既に数多く報告されている。このうちいくつかの阻害剤はその他のキナーゼ類等と比較し P K C 選択的であるにもかかわらず、アイソザイム α と β における選択性が不十分である等の理由により、未だ実

用的な薬剤の開発には至っていない。これらPKC阻害作用を有する化合物としては、1986年にTamaokiらによってスタウロsporin(Staurosporine)が報告された (Biochem. and Biophys. Research Commun. 135(2), 397-402, 1986)。



Staurosporine

続いて、以下の構造を有する化合物のPKC阻害作用を有することが多数報告されている。

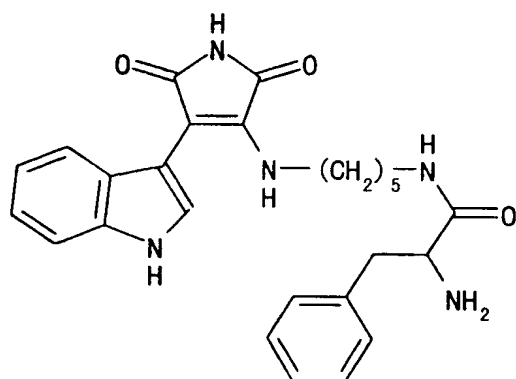


具体的には、特表平9-507066号 (Eli Lilly & Co.)、特開平8-059666号 (F Hoffmann-La Roche AG)、EP115350号 (Bristol-Myers Co.)、WO97/05140号 (Ciba-Geigy AG) 等にこれら化合物が開示されている。

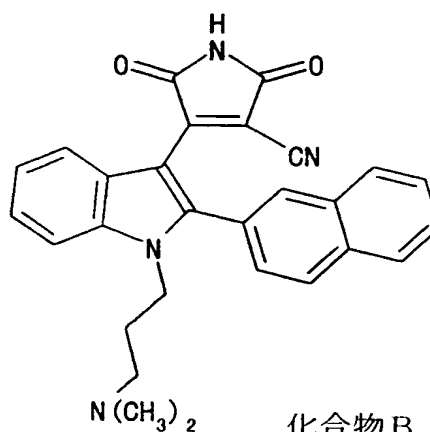
これら化合物は、インドール構造及び1H-ピロール-2,5-ジオン(マレイ

ミド)又は1,2-ジヒドロピロール-5-オン構造を有するという点で共通するが、そのPKC阻害活性の程度、PKC選択性、PKCアイソザイム選択性という面でその性質に差異がある。

本発明化合物に比較的構造が類似のPKC阻害剤としては、US 5 4 0 5 8 6 4 (S y n t e x I n c.) に下記化合物A等が開示され、文献 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 4(24), 2845-2850, 1994) には下記化合物B等が開示されている。しかし、これら刊行物にはPKC β 選択的であるとの記載は一切見られない。

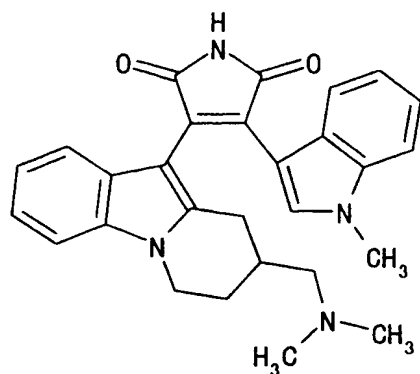


化合物A

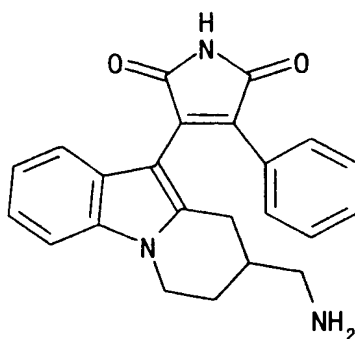


化合物B

また、同じくPKC阻害剤として特開平2-264776号 (F. H o f f m a n n - L a R o c h e A G) には下記化合物C及びD等が記載されているが、この公報にもPKC β 選択的であるとの記載は一切見られない。一方、文献 (Biochem. J., 294(2), 335-337, 1993) には下記化合物C及びその光学活性体についてのPKCアイソザイム活性に関する記載が見られる。しかし、当該化合物の持つ選択性は、アイソザイム ϵ と比較し β が数倍の高活性を有するというものであり、 α と β との比較においては寧ろ α への阻害活性が高いことが記載されている。

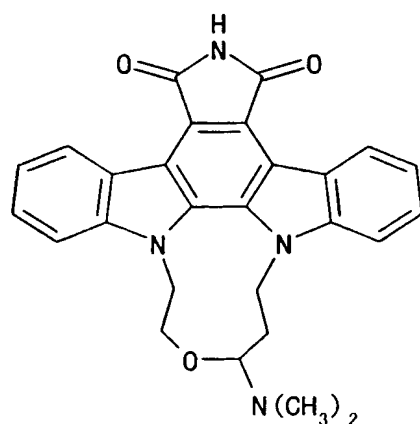


化合物C



化合物D

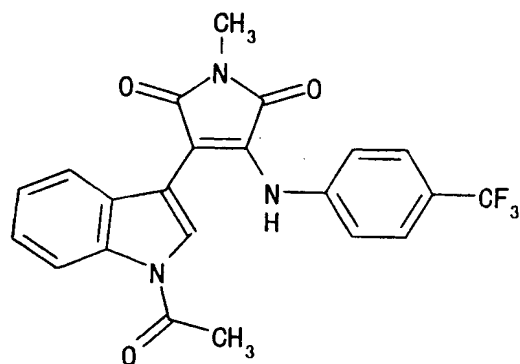
また、既知化合物の中にはP K C β 選択的阻害剤として開発された下記化合物LY333531 (特開平7-215977号、Eli Lilly & Co.) も知られる。



LY333531

しかし、本発明化合物はこれら全ての既知化合物とその構造を異にし、また、P K C β 選択的作用を有するという点でこれら既知化合物の大部分とその性質を異にする。

一方、P K C 阻害剤以外の化合物で本願発明化合物と構造的に類似の化合物としては、WO 91/13070 (Boehringer Mannheim) に示される下記化合物Eが挙げられる。



化合物E

しかし、その用途は免疫性疾患治療剤及び抗アレルギー剤であり、本願発明のようにP K C阻害を介する作用である旨の記載は一切なく、またそれを示唆するデータの開示もない。

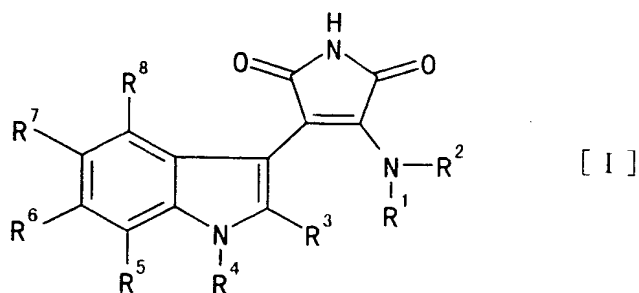
発明の開示

これらの知見によりP K C阻害作用、中でもP K C β 選択的阻害作用を有する薬剤は、正常な細胞内情報伝達を損なうことなく、顕著な副作用を示さない安全な薬剤となり、特に糖尿病合併症の治療及び予防剤となり得る。従って、本発明の目的は、P K C阻害作用を有する薬剤、特にP K C β 選択的阻害作用を有する薬剤を提供することである。

本発明者らは、P K C阻害剤として多くの類似化合物が知られる中で、高いP K C阻害作用を有しかつP K C β アイソザイム選択的阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

より詳しくは下記(1)乃至(14)に示す通りである。

(1) 下記一般式 [I]



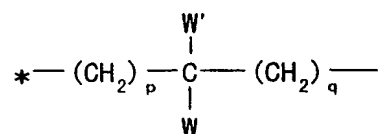
[I]

[式中、R¹は水素原子又は低級アルキル基であり、

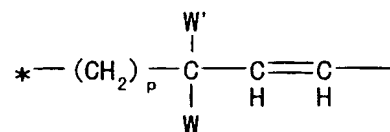
R²は置換されてもよいアリール基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよい複素環基であり、

R³、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、置換されてもよい低級アルキル基又は置換されてもよい低級アルコキシ基であり、

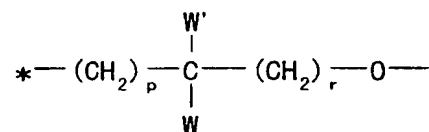
R⁴は単独でWであるか、又はR⁴とR³が一緒になって、式



若しくは



で表される基を形成するか、又は、R⁴とR⁵が一緒になって、式



で表される基を形成し、

Wは $-(\text{CH}_2)_1-(\text{Y})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$

{式中、Yは $-\text{C R}^9\text{R}^{9'}$ -(式中、R⁹及びR^{9'}はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、又は複素環基である。)、 $-\text{N R}^{10}-$ (式中、R¹⁰は水素原子又は低級アルキル基である。)、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{SONH}-$ 、 $-\text{NH SO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH SO}_2-$ 又は $-\text{SO}_3-$ であり、

Zは、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコシカルボニル基、 $-\text{N R}^{11}\text{R}^{12}$ (式中、R¹¹及びR¹²はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子又は低級アルキル基である。)、置換されてもよいアミジノ基、置換されてもよいグアニジノ基、カルバモイル基、

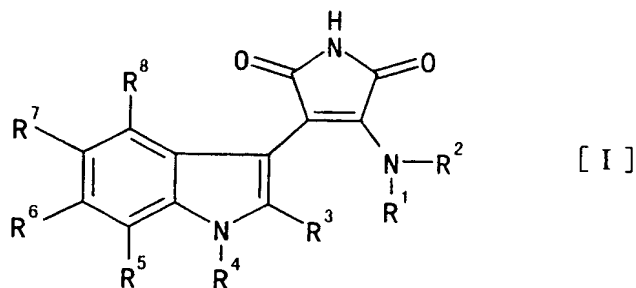
低級アルキルアミノカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよい複素環基であり、

l は 0 又は 1 乃至 4 の整数であり、m は 0 又は 1 であり、n は 0 又は 1 乃至 4 の整数である。) であり、

W' は水素原子であるか、W と同一若しくは異なって $-(CH_2)_1-(Y)_m-(CH_2)_n-Z$ (式中、各記号は上記と同義である。) であり、

p、q、r はそれぞれ同一若しくは異なって 0 又は 1 乃至 4 の整数であり、上記 * 印は、* 印側がインドール環の窒素原子に結合することを意味する。) で表されるジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(2) 下記一般式 [I]

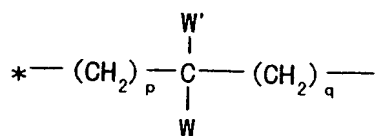


[式中、R¹ は水素原子又は C₁₋₆ 低級アルキル基 (ここで、C₁₋₆ は炭素数が 1 乃至 6 個であることを示す。以下同様。) であり、

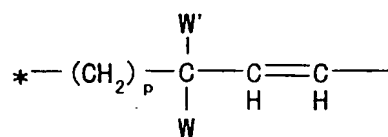
R² は置換されてもよい C₆₋₁₈ アリール基、置換されてもよい C₃₋₈ シクロアルキル基又は置換されてもよい複素環基 (ここで、当該複素環基は、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 乃至 4 個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子の数が 5 乃至 12 である。) であり、

R³、R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁸ はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、置換されてもよい C₁₋₆ 低級アルキル基又は置換されてもよい C₁₋₆ 低級アルコキシ基であり、

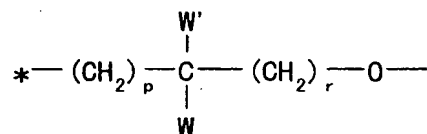
R⁴ は単独で W であるか、又は R⁴ と R³ が一緒になって、式



若しくは



で表される基を形成するか、又は、 R^4 と R^5 が一緒になって、式



で表される基を形成し、

W は $-(\text{CH}_2)_1-(\text{Y})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$

{式中、 Y は $-\text{C R}^9 \text{R}^{9'}$ —[式中、 R^9 及び $\text{R}^{9'}$ はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、水酸基、 C_{1-6} 低級アルキル基、 C_{1-6} 低級アルコキシ基、 C_{1-6} 低級アルキルチオ基、 C_{1-6} 低級アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} 低級アルキルアミノ基、又は複素環基（ここで、当該複素環基は、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子の数が5乃至12である。）である。]、 $-\text{NR}^{10}-$ （式中、 R^{10} は水素原子又は C_{1-6} 低級アルキル基である。）、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{SONH}-$ 、 $-\text{NHSO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 又は $-\text{SO}_3-$ であり、 Z は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されてもよい C_{1-6} 低級アルコキシ基、 C_{1-6} 低級アルカノイル基、 C_{1-6} 低級アルコシカルボニル基、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ （式中、 R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子又は C_{1-6} 低級アルキル基である。）、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいグアニジノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} 低級アルキルアミノカルボニル基、置換されてもよい C_{6-18} アリール基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基又は置換されてもよい複素環基（当該複素環基は上記と同義である。）であり、

l は0又は1乃至4の整数であり、 m は0又は1であり、 n は0又は1乃至4の整数である。} であり、

W' は水素原子であるか、 W と同一若しくは異なって $-(\text{CH}_2)_1-(\text{Y})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$ （式中、各記号は上記と同義である。）であり、

p、q、rはそれぞれ同一若しくは異なって0又は1乃至4の整数であり、上記*印は、*印側がインドール環の窒素原子に結合することを意味する。]で表される(1)記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(3) R^2 が置換されてもよい C_{6-18} アリール基又は置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基であり、

R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 がそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、置換されてもよい C_{1-6} 低級アルキル基又は置換されてもよい C_{1-6} 低級アルコキシ基であり、

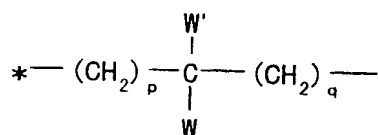
WにおけるYが $-CR^9R^{9'}$ 、 $-NR^{10}$ (式中、 R^9 、 $R^{9'}$ 及び R^{10} は(2)に記載の通りである。)、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-SO_2-$ であり、

WにおけるZが水素原子、水酸基、置換されてもよい C_{1-6} 低級アルコキシ基、 C_{1-6} 低級アルカノイル基、 $-NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} 及び R^{12} は(2)に記載の通りである。)、置換されてもよいアミノ基又は置換されてもよい複素環基であり、

W'が水素原子である(2)記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

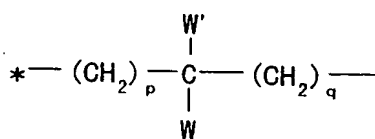
(4) R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換されてもよい C_{6-18} アリール基である(2)記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(5) R^4 が単独でWであるか、又は R^4 と R^3 が一緒になって、式



(式中、W、p及びqは(2)に記載の通りであり、W'は水素原子である。)で表される基を形成する(4)記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(6) R^4 が R^3 と一緒に、式



(式中、W、p 及び q は (2) に記載の通りであり、W' は水素原子である。) で表される基を形成する (5) 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(7) R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が水素原子であり、 R^2 がフェニル基である (6) 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(8) W における Z が水酸基、 $-NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} 及び R^{12} は (2) に記載の通りである。) 又は置換されてもよい複素環基である (7) 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(9) 3 - (1H-インドール-3-イル) - 4 - [(3-メトキシフェニル) アミノ] - 1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 1-1)、

3 - (1H-インドール-3-イル) - 4 - (フェニルアミノ) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 1-2)、

3 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - (1H-インドール-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 1-3)、

3 - (1H-インドール-3-イル) - 4 - [(4-メチルフェニル) アミノ] - 1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 1-4)、

3 - (1H-インドール-3-イル) - 4 - [(3-メチルフェニル) アミノ] - 1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 1-5)、

3 - [(3-クロロフェニル) アミノ] - 4 - (1H-インドール-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 1-6)、

3 - (1H-インドール-3-イル) - 4 - [(4-メトキシ-2-メチルフェニル) アミノ] - 1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 1-7)、

3 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) アミノ] - 4 - (1H-インドール-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 1-8)、

3 - [(2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] - 4 - (1H-インドール-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 1-9)、

3 - [(3-ブロモフェニル) アミノ] - 4 - (1H-インドール-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 1-10)、

3 - (1H-インドール-3-イル) - 4 - [(2-メチルフェニル) アミノ]

- － 1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 1－11）、
3－[(3－フルオロフェニル) アミノ]－4－(1 H－インドール－3－イル)
－ 1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 1－12）、
3－(1 H－インドール－3－イル)－4－[(3－トリフルオロメチルフェニル) アミノ]－1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 1－13）、
3－(1 H－インドール－3－イル)－4－(ビフェニル－3－イルアミノ)
－ 1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 1－14）、
3－(1 H－インドール－3－イル)－4－[(3－フェノキシフェニル) アミノ]－1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 1－15）、
3－(1 H－インドール－3－イル)－4－[(3－イソプロピルフェニル) アミノ]－1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 1－16）、
3－(1 H－インドール－3－イル)－4－(N－メチル－N－フェニルアミノ)－1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 1－17）、
3－[1－(3－ヒドロキシプロピル)－1 H－インドール－3－イル]－4－(フェニルアミノ)－1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 2－1）、
3－[1－(3－ヒドロキシプロピル)－1 H－インドール－3－イル]－4－[(3－メチルフェニル) アミノ]－1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 2－2）、
3－[(3－クロロフェニル) アミノ]－4－[1－(3－ヒドロキシプロピル)－1 H－インドール－3－イル]－1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 2－3）、
3－[1－(2－ヒドロキシエチル)－1 H－インドール－3－イル]－4－(フェニルアミノ)－1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 2－4）、
3－[1－(4－ヒドロキシブチル)－1 H－インドール－3－イル]－4－(フェニルアミノ)－1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 2－5）、
3－[(3, 4－ジクロロフェニル) アミノ]－4－[1－(3－ヒドロキシプロピル)－1 H－インドール－3－イル]－1 H－ピロール－ 2, 5－ジオン（実施例 2－6）、
3－[1－(2－アセトキシエチル)－1 H－インドール－3－イル]－4－

- (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール- 2, 5-ジオン (実施例 2-7)、
- 3 - [1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 1 H-インドール- 3-イル]
- 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール- 2, 5-ジオン (実施例 2-8)、
- 3 - [1 - (2-ジメチルアミノエチル) - 1 H-インドール- 3-イル] -
4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール- 2, 5-ジオン (実施例 2-9)、
- 3 - [1 - (4-ジメチルアミノブチル) - 1 H-インドール- 3-イル] -
4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール- 2, 5-ジオン (実施例 2-10)、
- 3 - [1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 1 H-インドール- 3-イル]
- 4 - [(3-メチルフェニル) アミノ] - 1 H-ピロール- 2, 5-ジオン (実
施例 2-11)、
- 3 - [1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 1 H-インドール- 3-イル]
- 4 - [(3-クロロフェニル) アミノ] - 1 H-ピロール- 2, 5-ジオン (実
施例 2-12)、
- 3 - [1 - (3-ジエチルアミノプロピル) - 1 H-インドール- 3-イル]
- 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール- 2, 5-ジオン (実施例 2-13)、
- 3 - [1 - {3 - [N - (2-ジメチルアミノエチル) - N-メチルアミノ]
プロピル} - 1 H-インドール- 3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-
ピロール- 2, 5-ジオン (実施例 2-14)、
- 3 - [1 - {3 - [N-エチル-N - (2-メトキシエチル) アミノ] プロピ
ル} - 1 H-インドール- 3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロー
ル- 2, 5-ジオン (実施例 2-15)、
- 3 - [1 - {2 - [N - (2-ジメチルアミノエチル) - N-メチルアミノ]
エチル} - 1 H-インドール- 3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピ
ロール- 2, 5-ジオン (実施例 2-16)、
- 3 - [1 - {3 - (N-ベンジル-N-エチルアミノ) プロピル} - 1 H-イ
ンドール- 3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール- 2, 5-ジ
オン (実施例 2-17)、
- 3 - [1 - {3 - [N-エチル-N - (4-ピリジルメチル) アミノ] プロピ
ル} - 1 H-インドール- 3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロー

ルー 2, 5-ジオン (実施例 2-18)、

3-[1-(3-モルホリノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-19)、

3-[1-(3-ピペリジノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-20)、

3-(フェニルアミノ)-4-[1-(3-チオモルホリノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-21)、

3-(フェニルアミノ)-4-[1-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-22)、

3-[1-(3-アザシクロヘプタン-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-23)、

3-[1-{3-(2-カルバモイルピロリジン-1-イル)プロピル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-24)、

3-[1-{3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-25)、

3-[1-{3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-26)、

3-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-[1-{4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブチル}-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-27)、

3-[1-{5-(4-ヒドロキシピペリジノ)ペンチル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-28)、

3-[1-{4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブチル}-1H-イン

ドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-29)、

3-[1-{3-[3-(tert-ブチルアミノカルボニル)-デカヒドロ-(4aS,8aS)-イソキノリン-2-イル]プロピル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-30)、

3-(フェニルアミノ)-4-[1-{3-(4-ピペリジノピペリジノ)プロピル}-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-31)、

3-[1-{3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-32)、

3-[1-{3-(4-カルバモイルピペリジノ)プロピル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-33)、

3-[1-{3-(4-ジメチルアミノピペリジノ)プロピル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-34)、

3-[1-{3-(フェニルスルホニル)プロピル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-35)、

3-[1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-36)、

3-(フェニルアミノ)-4-[1-(3-ピラゾール-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-37)、

3-(フェニルアミノ)-4-[1-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル}-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-

－ジオン（実施例 2－38）、

3－[(3－クロロフェニル) アミノ]－4－[1－(3－イミダゾール－1－イルプロピル)－1H－インドール－3－イル]－1H－ピロール－2, 5－ジオン（実施例 2－39）、

3－[(3－クロロフェニル) アミノ]－4－[1－(4－イミダゾール－1－イルブチル)－1H－インドール－3－イル]－1H－ピロール－2, 5－ジオン（実施例 2－40）、

3－[1－(5－イミダゾール－1－イルペンチル)－1H－インドール－3－イル]－4－(フェニルアミノ)－1H－ピロール－2, 5－ジオン（実施例 2－41）、

3－[(3－クロロフェニル) アミノ]－4－[1－{3－(2－メチルイミダゾール－1－イル) プロピル}－1H－インドール－3－イル]－1H－ピロール－2, 5－ジオン（実施例 2－42）、

3－[1－(3－アミジノチオプロピル)－1H－インドール－3－イル]－4－(フェニルアミノ)－1H－ピロール－2, 5－ジオン 臭化水素酸塩（実施例 2－43）、

3－[1－(2, 3－ジヒドロキシプロピル)－1H－インドール－3－イル]－4－(フェニルアミノ)－1H－ピロール－2, 5－ジオン（実施例 2－44）、

3－[1－{3－(ヒドロキシメチル) ベンジル}－1H－インドール－3－イル]－4－(フェニルアミノ)－1H－ピロール－2, 5－ジオン（実施例 2－45）、

3－[1－(3－ヒドロキシプロピル)－5－メトキシ－1H－インドール－3－イル]－4－(フェニルアミノ)－1H－ピロール－2, 5－ジオン（実施例 2－46）、

3－[1－{2－(4－ヒドロキシピペリジノ) エチル}－1H－インドール－3－イル]－4－(フェニルアミノ)－1H－ピロール－2, 5－ジオン（実施例 2－47）、

3－[1－{3－(4－ベンジルピペリジノ) プロピル}－1H－インドール－3－イル]－4－(フェニルアミノ)－1H－ピロール－2, 5－ジオン（実

施例 2-48)、

3-[1-{3-(4-ピロリジニルピペリジノ) プロピル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン (実施例 2-49)、

3-[1-{3-[4-(ヒドロキシメチル) ピペリジノ] プロピル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン (実施例 2-50)、

3-[1-{3-[4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジノ] プロピル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン (実施例 2-51)、

3-[2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン (実施例 2-52)、

3-[2-メチル-1-(3-ピペリジノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン (実施例 2-53)、

3-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン (実施例 2-54)、

3-[2-メチル-1-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン (実施例 2-55)、

3-[1-{3-(エチルメチルアミノ) プロピル}-2-メチル-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン (実施例 2-56)、

3-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン (実施例 2-57)、

3-[(3-クロロフェニル) アミノ]-4-[1-{3-(4-メチル-イミ

ダゾール-1-イル) プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-58)、

3-[(3-クロロフェニル) アミノ] - 4-[1-{3-(5-メチル-イミダゾール-1-イル) プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-59)、

3-[(3-クロロフェニル) アミノ] - 4-[1-{3-(4-ヒドロキシメチル-イミダゾール-1-イル) プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン及び3-[(3-クロロフェニル) アミノ] - 4-[1-{3-(5-ヒドロキシメチル-イミダゾール-1-イル) プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-60)、

3-[1-{3-(2-メチル-イミダゾール-1-イル) プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4-(フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-61)、

3-[1-(2-イミダゾール-1-イルエチル) - 1 H-インドール-3-イル] - 4-(フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-62)、

3-[1-{2-(2-メチル-イミダゾール-1-イル) エチル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4-(フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-63)、

3-[(4-クロロフェニル) アミノ] - 4-[1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル) - 1 H-インドール-3-イル] - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-64)、

3-[1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル) - 1 H-インドール-3-イル] - 4-[(4-メトキシフェニル) アミノ] - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-65)、

3-[(4-ブromoフェニル) アミノ] - 4-[1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル) - 1 H-インドール-3-イル] - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン (実施例 2-66)、

3-[1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-67)、

3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-[1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-68)、

3-[1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-69)、

3-(シクロヘキシルアミノ)-4-[1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-70)、

3-(シクロペンチルアミノ)-4-[1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-71)、

3-(シクロヘプチルアミノ)-4-[1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-72)、

3-[1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例2-73)、

3-(フェニルアミノ)-4-[1-(3-ピペリジルメチル)-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例3-1)、

3-(フェニルアミノ)-4-[1-(4-ピペリジルメチル)-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例3-2)、

3-[1-((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン(実施例3-3)、

3-[1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-1H-インドール

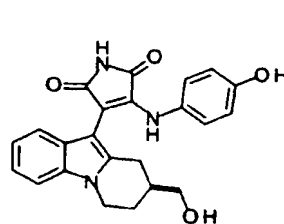
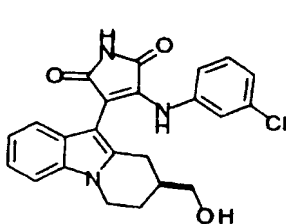
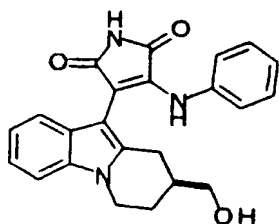
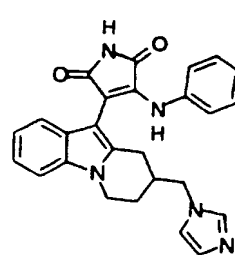
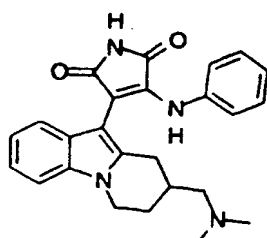
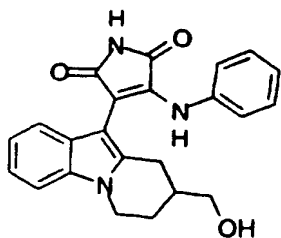
－3－イル]－4－（フェニルアミノ）－1H－ピロール－2，5－ジオン（実施例3－4）、

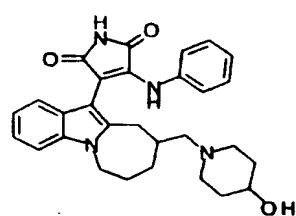
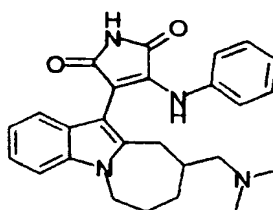
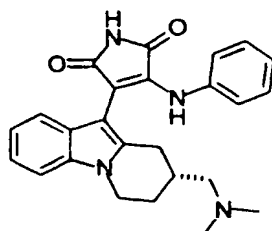
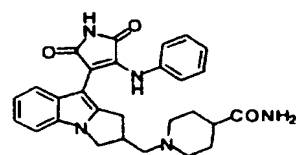
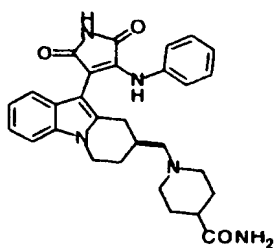
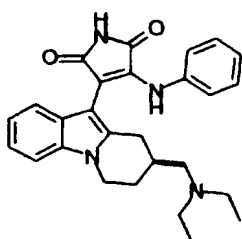
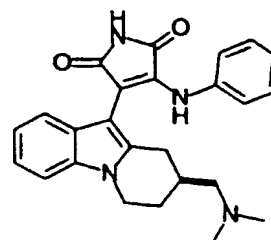
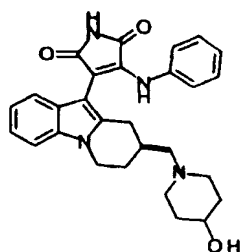
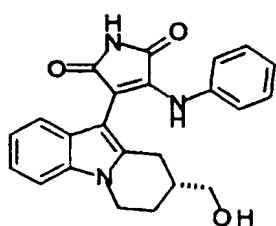
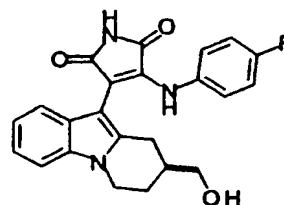
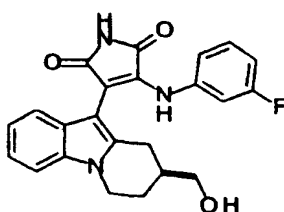
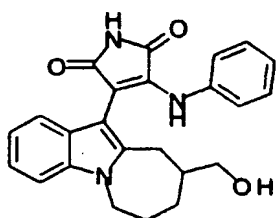
3－[1－{[1－（2，3－ジヒドロキシプロピル）ピペリジン－4－イル]メチル}－1H－インドール－3－イル]－4－（フェニルアミノ）－1H－ピロール－2，5－ジオン（実施例3－5）、

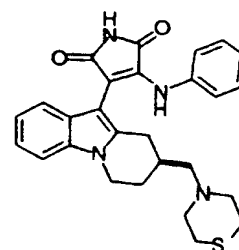
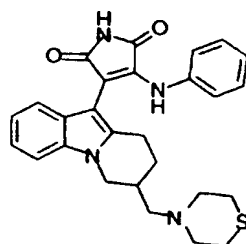
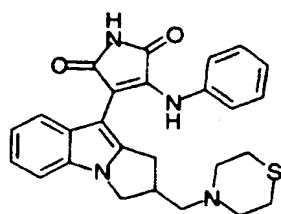
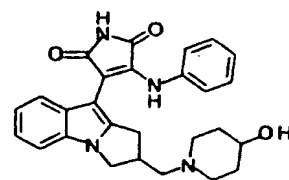
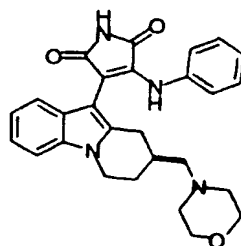
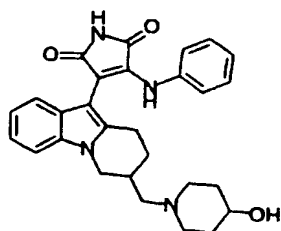
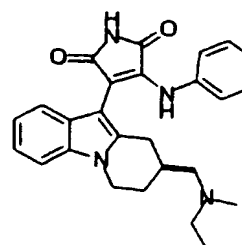
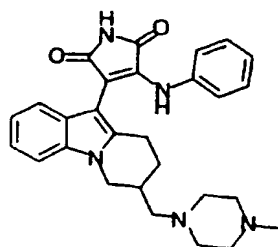
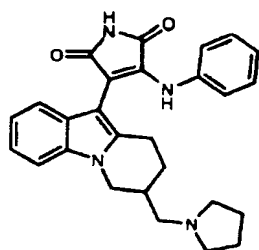
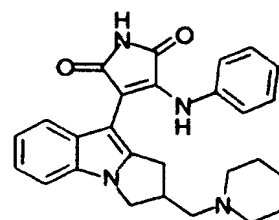
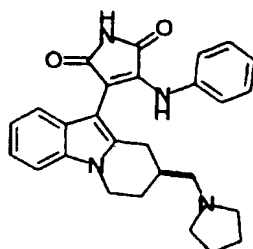
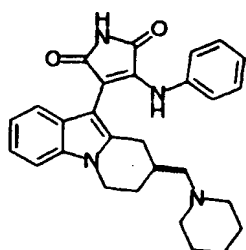
3－[1－{(1－カルバモイルピペリジン－4－イル)メチル}－1H－インドール－3－イル]－4－（フェニルアミノ）－1H－ピロール－2，5－ジオン（実施例3－6）、及び

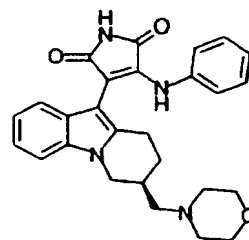
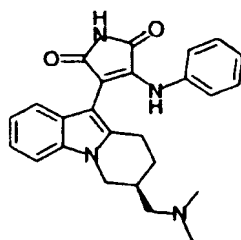
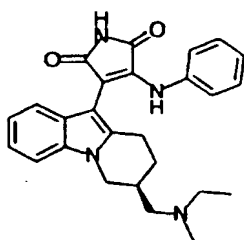
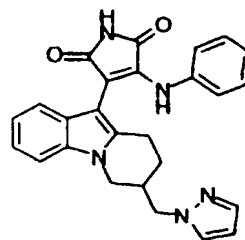
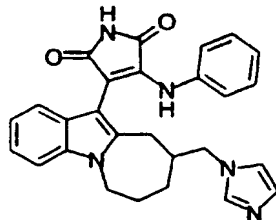
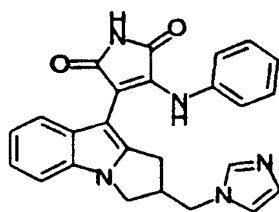
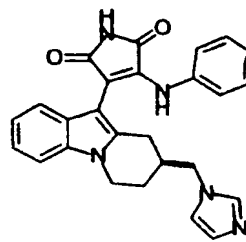
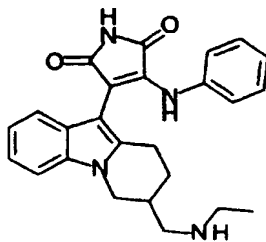
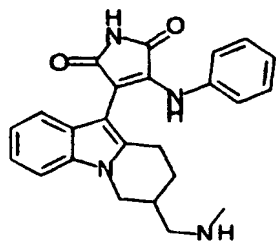
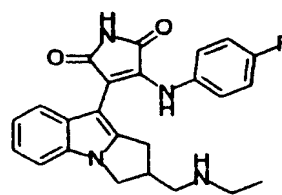
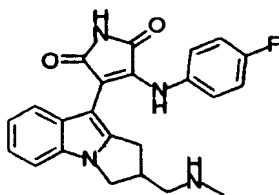
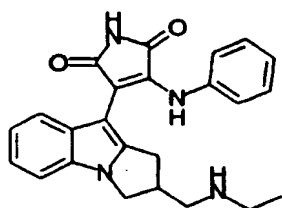
3－[1－{(1－アミジノピペリジン－4－イル)メチル}－1H－インドール－3－イル]－4－（フェニルアミノ）－1H－ピロール－2，5－ジオン 塩酸塩（実施例3－7）からなる群より選ばれる（1）記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

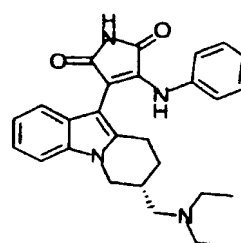
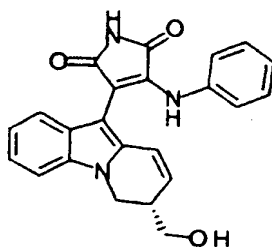
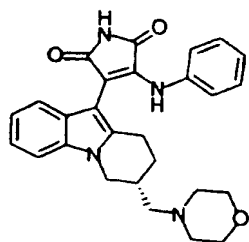
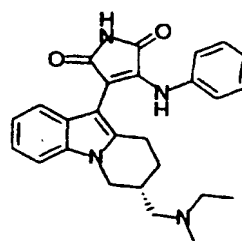
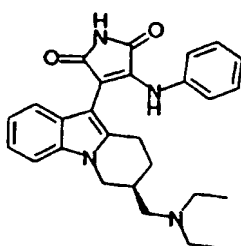
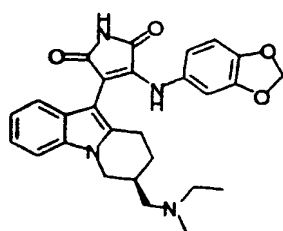
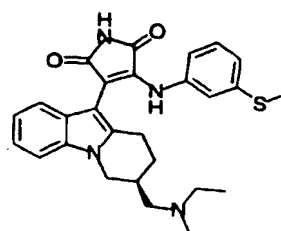
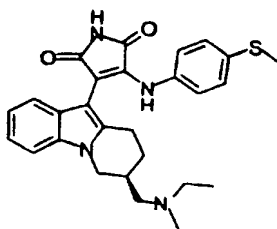
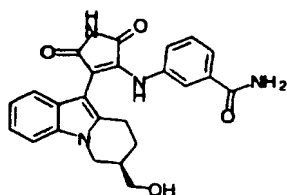
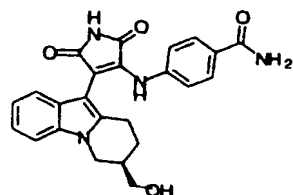
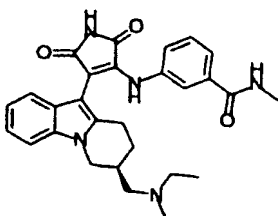
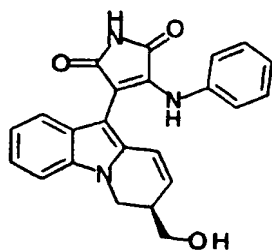
(10)

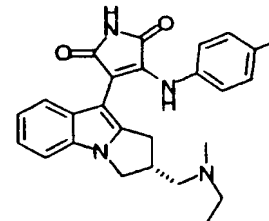
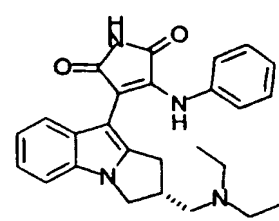
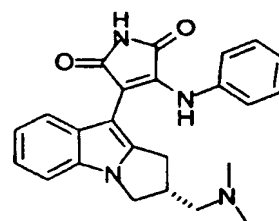
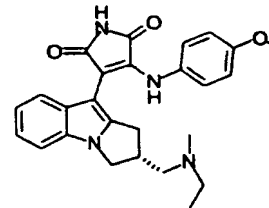
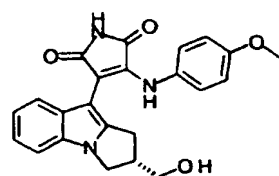
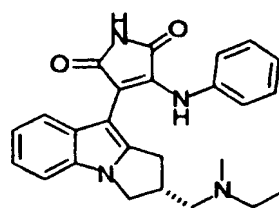
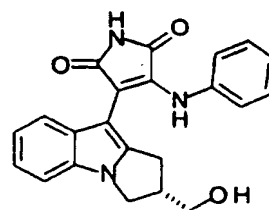
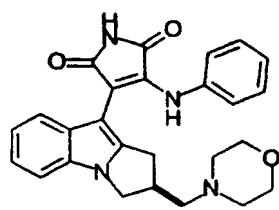
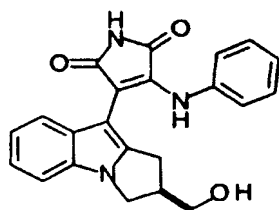
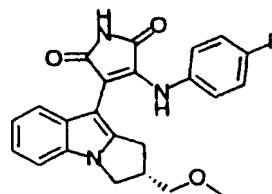
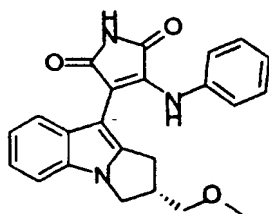
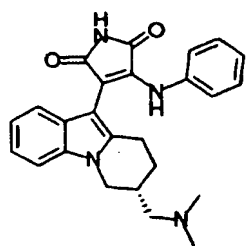


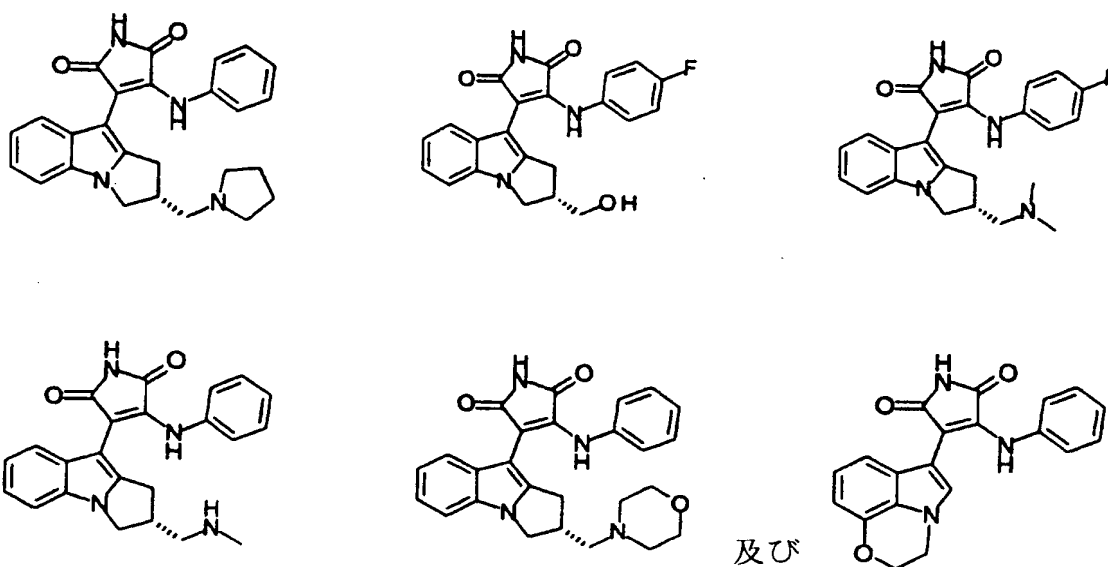












からなる群より選ばれる (1) 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(11) (1) 乃至 (10) のいずれかに記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

(12) (1) 乃至 (10) のいずれかに記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるプロテインキナーゼC阻害剤。

(13) (1) 乃至 (10) のいずれかに記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるプロテインキナーゼCアイソザイムβ選択的阻害剤。

(14) (1) 乃至 (10) のいずれかに記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる糖尿病合併症治療薬。

本明細書において使用する各置換基及び各部位の定義は、次の通りである。

「C₁₋₆」は炭素数が1乃至6個であることを示す。

「プロテインキナーゼCアイソザイムβ選択的阻害剤」とは、PKCのアイソザイム中で特にβに対し阻害活性が高い薬剤を示し、アイソザイムαに対する阻害活性と比較し2倍以上、好ましくは10倍以上、さらに好ましくは30倍以上のアイソザイムβに対する阻害活性を有するPKC阻害剤である。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、塩素原子又は臭素原子であり、特に好ましくはフッ素原子である。

「低級アルキル基」とは、炭素数 1 乃至 6 の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。好ましくは炭素数 1 乃至 4 の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、 R^1 において特に好ましくはメチル基、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 及び R^{20} において特に好ましくはメチル基及びエチル基である。

「低級アルコキシ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「低級アルキル基」であるアルキルーオキシ基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数 1 乃至 4 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルコキシ基である。具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルキルチオ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「低級アルキル基」であるアルキルーチオ基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数 1 乃至 4 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルキルチオ基である。具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられる。

「低級アルカノイル基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「低級アルキル基」であるアルキルーカルボニル基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数 1 乃至 4 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルカノイル基である。具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基等が挙げられる。Z において特に好ましくはアセチル基である。

「低級アルキルアミノ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「低級アルキル基」であるアルキルーアミノ基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数

1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルキルアミノ基である。具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、そのアルキル部位が同一若しくは異なつて上記定義の「低級アルキル基」であるジアルキルアミノ基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるジアルキルアミノ基である。具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、N-イソプロピル-N-イソブチルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、そのアルコキシ部位が上記定義の「低級アルコキシ基」であるアルキルオキシカルボニル基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である。具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルキルアミノカルボニル基」とは、そのアルキルアミノ部位が上記定義の「低級アルキルアミノ基」であるアルキルアミノカルボニル基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基であるアルキルアミノカルボニル基である。具体的にはメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

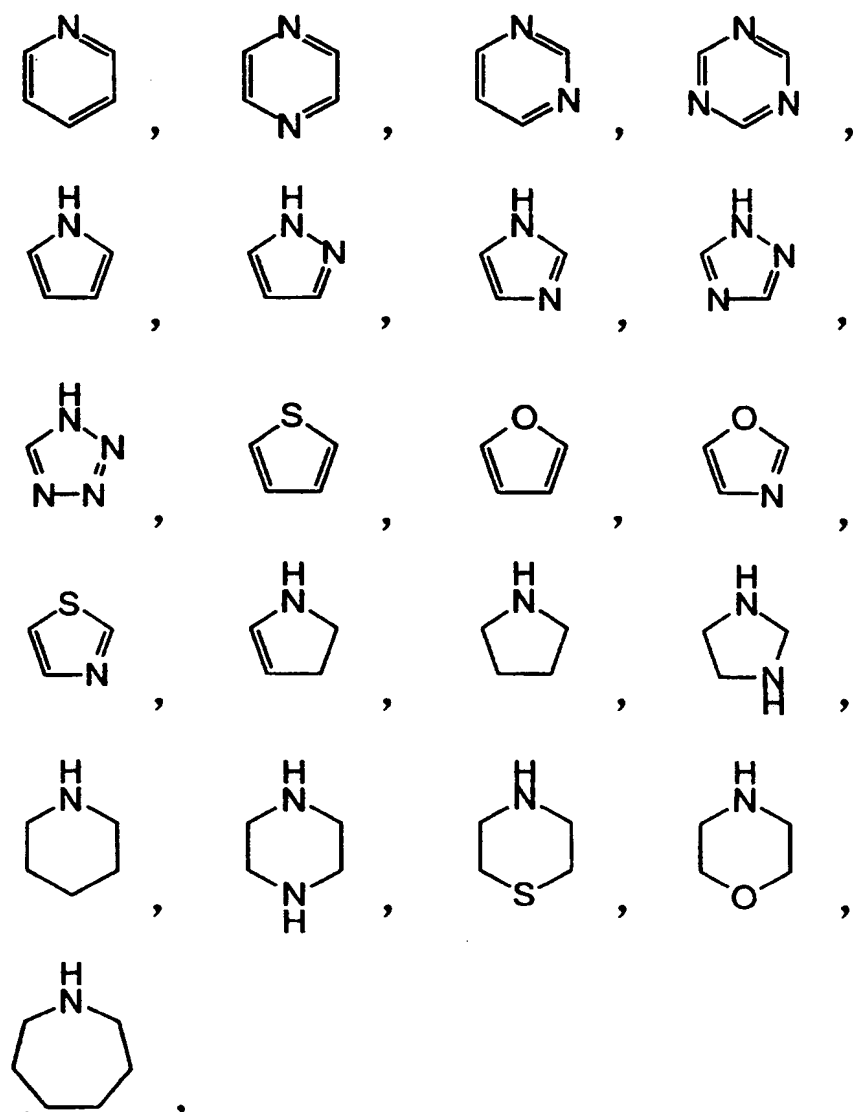
「アリール基」とは、炭素数6乃至18の芳香族炭化水素基であり、具体的にはフェニル基、ナフチル基、アントリル基、インデニル基、アズレニル基、フルオレニル基、フェナントリル基、ピレニル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基である。

「シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至8個、好ましくは5乃至7個の飽和シクロアルキル基であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シク

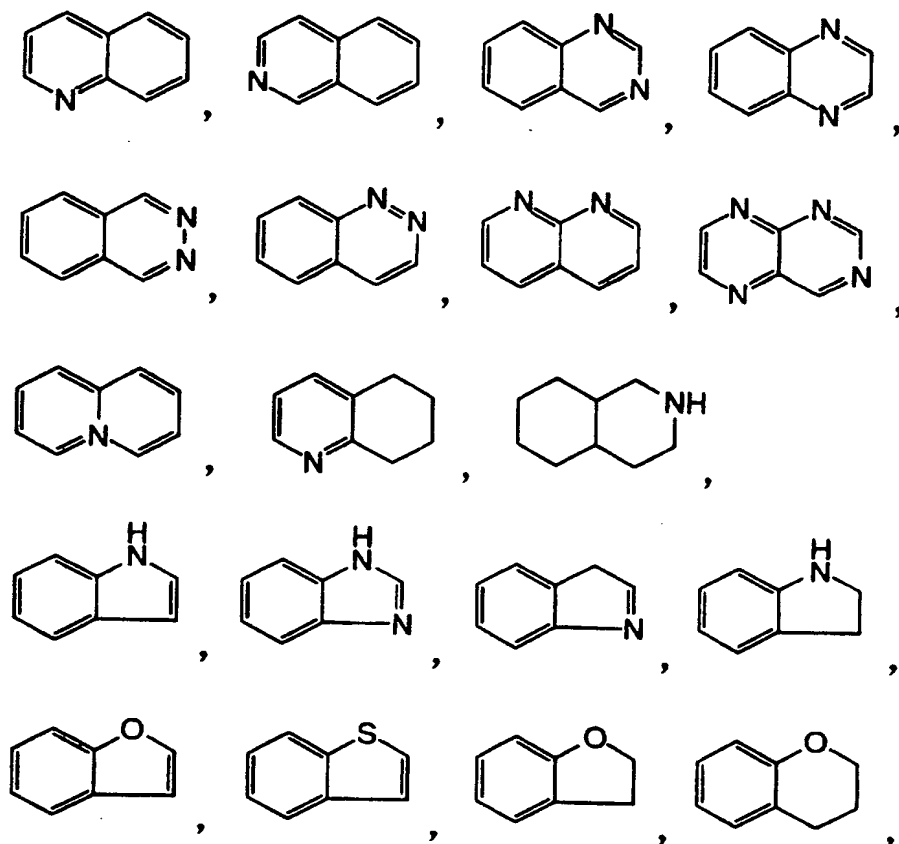
ロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基である。

「複素環」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 乃至 4 個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子の数が 5 乃至 12 である飽和、又は不飽和複素環であり、これらは単環であっても縮合環であってもよい。

単環である複素環として具体的には、



等が挙げられ、縮合環である複素環として具体的には、



等が挙げられる。

より好ましくは、少なくとも1個以上の窒素原子を含み、かつ第2のヘテロ原子として1個の酸素原子又は1個の硫黄原子を含んでもよい飽和、又は不飽和の5乃至7員の単環式複素環である。

特に好ましくは1乃至4個の窒素原子を有する5員又は6員の単環式芳香族複素環である。

「置換されてもよい低級アルキル基」とは、上記定義の「低級アルキル基」、好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が1乃至3個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換の低級アルキル基を含む。該置換基としてはハロゲン原子、水酸基、アミノ基、上記定義の「低級アルキルアミノ基」、上記定義の「ジ低級アルキルアミノ基」の中から選ばれる。「置換されてもよい低級アルキル基」としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、

2, 3-ジヒドロキシプロピル基、トリフルオロメチル基、アミノメチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基等が挙げられ、 R^3 において特に好ましくはメチル基である。

「置換されてもよい低級アルコキシ基」とは、上記定義の「低級アルコキシ基」、好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルコキシ基が1乃至3個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換の低級アルコキシ基を含む。該置換基としては上記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、アミノ基、上記定義の「低級アルキルアミノ基」、上記定義の「ジ低級アルキルアミノ基」の中から選ばれる。「置換されてもよい低級アルコキシ基」としては、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、ヒドロキシメチルオキシ基、2-ヒドロキシエチルオキシ基、2-ブロモエチルオキシ基、2-クロロエチルオキシ基、アミノメチルオキシ基、2-メチルアミノエチルオキシ基、2-ジメチルアミノエチルオキシ基等が挙げられる。Z及び R^7 において特に好ましくはメトキシ基である。

「置換されてもよいアミジノ基」とは、アミジノ基の窒素原子上で上記定義の「低級アルキル基」、好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基により置換されてもよい低級アルキル置換アミジノ基、又はアミジノ基それ自体であり、具体的にはアミジノ基、1, 2-ジメチルアミジノ基、1, 2-ジエチルアミジノ基、1-エチル-2-メチルアミジノ基等が挙げられる。Zにおいて特に好ましくはアミジノ基である。

「置換されてもよいグアニジノ基」とは、グアニジノ基の窒素原子上で上記定義の「低級アルキル基」、好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基により置換されてもよい低級アルキル置換グアニジノ基、又はグアニジノ基それ自体であり、具体的にはグアニジノ基、2, 3-ジメチルグアニジノ基、2, 3-ジエチルグアニジノ基、2-エチル-3-メチルグアニジノ基等が挙げられる。

「置換されてもよいアリール基」とは、上記定義の「アリール基」が、1乃至5個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のものを含む。該置換基としては上記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、上記定義の「置換されてもよい低級

アルキル基」、上記定義の「置換されてもよい低級アルコキシ基」、上記定義の「低級アルキルチオ基」、上記定義の「低級アルコキシカルボニル基」、アミノ基、上記定義の「低級アルキルアミノ基」、上記定義の「ジ低級アルキルアミノ基」、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、スルホ基、カルバモイル基、上記定義の「低級アルキルアミノカルボニル基」、上記定義の「置換されてもよいアミジノ基」、上記定義の「置換されてもよいグアニジノ基」、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、フェニルスルホニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、メチレンジオキシ基の中から選ばれる。

R^2 及び Z における「置換されてもよいアリール基」のアリール基として特に好ましくはフェニル基である。

R^2 における「置換されてもよいアリール基」の置換基としてより好ましくは、上記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、上記定義の「置換されてもよい低級アルキル基」、上記定義の「置換されてもよい低級アルコキシ基」、上記定義の「低級アルキルチオ基」、カルバモイル基、上記定義の「低級アルキルアミノカルボニル基」、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基及びメチレンジオキシ基であり、特に好ましい置換基は、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、水酸基、メチル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、メチルチオ基及びメチレンジオキシ基（例えば、フェニル基に置換して 3, 4-メチレンジオキシフェニル基等）であり、特に好ましくはフッ素原子、塩素原子、メトキシ基である。

「置換されてもよいシクロアルキル基」とは、上記定義の「シクロアルキル基」が、1 乃至 3 個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のものを含む。該置換基は上記「置換されてもよいアリール基」の場合と同様であり、具体的には上記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、上記定義の「置換されてもよい低級アルキル基」、上記定義の「置換されてもよい低級アルコキシ基」、上記定義の「低級アルキルチオ基」、上記定義の「低級アルコキシカルボニル基」、アミノ基、上記定義の「低級アルキルアミノ基」、上記定義の「ジ低級アルキルアミノ基」、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、スルホ基、カルバモイル基、上記定義の「低級アルキルアミノカルボニル基」、上記定義の「置換されてもよいアミジノ基」、上

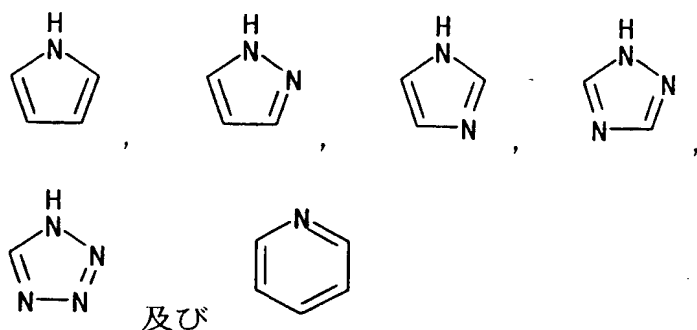
記定義の「置換されてもよいグアニジノ基」、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、フェニルスルホニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基及びメチレンジオキシ基の中から選ばれる。

R^2 及び Z において特に好ましい「置換されてもよいシクロアルキル基」は、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル基である。

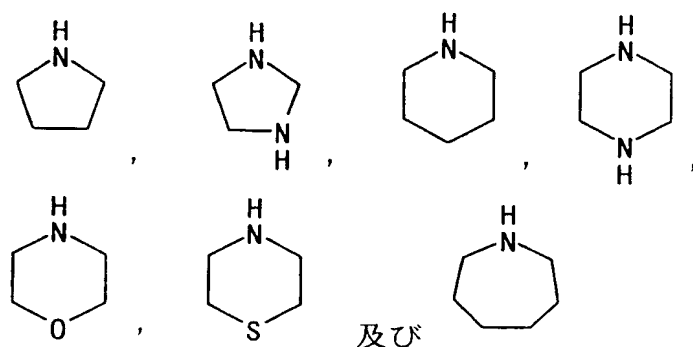
「置換されてもよい複素環基」とは、上記定義の「複素環」が、1乃至5個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のものを含む。該置換基は上記「置換されてもよいアリール基」の場合と同様であり、具体的には上記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、上記定義の「置換されてもよい低級アルキル基」、上記定義の「置換されてもよい低級アルコキシ基」、上記定義の「低級アルキルチオ基」、上記定義の「低級アルコキシカルボニル基」、アミノ基、上記定義の「低級アルキルアミノ基」、上記定義の「ジ低級アルキルアミノ基」、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、スルホ基、カルバモイル基、上記定義の「低級アルキルアミノカルボニル基」、上記定義の「置換されてもよいアミジノ基」、上記定義の「置換されてもよいグアニジノ基」、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、フェニルスルホニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基及びメチレンジオキシ基の中から選ばれる。

Z における「置換されてもよい複素環基」の複素環として好ましくは、少なくとも1個以上の窒素原子を含み、かつ第2のヘテロ原子として1個の酸素原子又は1個の硫黄原子を含んでもよい飽和、又は不飽和の5乃至7員の単環式複素環である。より具体的には、

1 乃至 4 個の窒素原子を有する 5 員又は 6 員の芳香族複素環



少なくとも 1 個以上の窒素原子を含み、かつ第 2 のヘテロ原子として 1 個の酸素原子又は 1 個の硫黄原子を含んでもよい 5 乃至 7 員の単環式飽和複素環



が挙げられる。

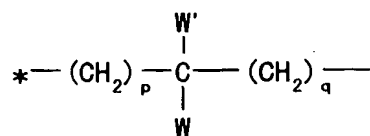
より好ましくはピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基及びチオモルホリニル基であり、特に好ましくは、ピロリジニル基及びピペリジル基である。

Z における「置換されてもよい複素環基」の置換基として好ましくは、水酸基、上記定義の「置換されてもよい低級アルキル基」、上記定義の「低級アルコキシカルボニル基」、上記定義の「ジ低級アルキルアミノ基」、カルバモイル基、上記定義の「低級アルキルアミノカルボニル基」、上記定義の「置換されてもよいアミノ基」、ベンジル基、ピロリジニル基及びピペリジル基であり、特に好ましくは水酸基、メチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、tert-ブトキシカルボニル基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、tert-ブチルアミノカルボニル基、アミノ基、ベンジル基、

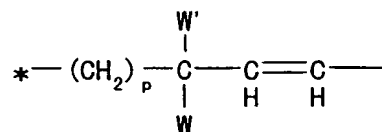
1-ピロリジニル基、ピペリジノ基である。

また置換位置は合成可能な位置であれば特に限定されるものではない。

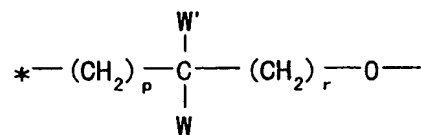
一般式 [I] においてWにおけるmは0であることが好ましく、mが0である時、1+nは整数1乃至4であることが好ましく、R⁴が単独でWであるとき、特に好ましくはmが0であり、1+nが3或いは4であり、R⁴がR³と一緒に becoming、式



若しくは



で表される基を形成するか、又は、R⁴とR⁵と一緒に becoming、式



で表される基を形成するとき、特に好ましくはmが0であり、1+nが1である。

また、一般式 [I] において、R⁴とR³と一緒に becoming 形成する基におけるp+qは2乃至4の整数であることが好ましく、特に好ましくはp=1かつq=1、p=1かつq=2、若しくはp=2かつq=1であり、

R⁴とR⁵と一緒に becoming 形成する基におけるp+rは0、1又は2であることが好ましい。

「R¹⁶とR¹⁷と一緒に becoming それらが結合する窒素原子と共に形成する複素環」とは、上記定義の「置換されてもよい複素環基」の中で複素環内に窒素原子を有し、該窒素原子を介して結合し得る複素環である。

また、「製薬上許容されるその塩」とは、上記一般式 [I] で示される化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳

酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、ベンジルスルホン酸等の有機酸；又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アンモニウム等の無機塩基；又はメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、グアニジン、コリン、シンコニン等の有機塩基；又はリジン、アルギニン、アラニン等のアミノ酸と反応させることにより得ることができる。なお、本発明においては各化合物の含水物或るいは水和物及び溶媒和物も包含される。

また、上記一般式〔I〕で示される化合物においては、種々の異性体が存在する。例えば、幾何異性体としてE体及びZ体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステロマーが存在する。場合によっては互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。

なお、本発明においては各化合物のプロドラッグ及び代謝物も包含される。

「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

本発明化合物を医薬製剤として用いる場合、通常それ自体公知の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、全身的或るいは局所的に、経口若しくは非経口で投与することができる。

投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法等により異なるが、通常、成人ひとり当たり、1回に0.1mg乃至1gの範囲で、1日1回乃至数回が投与さ

れる。

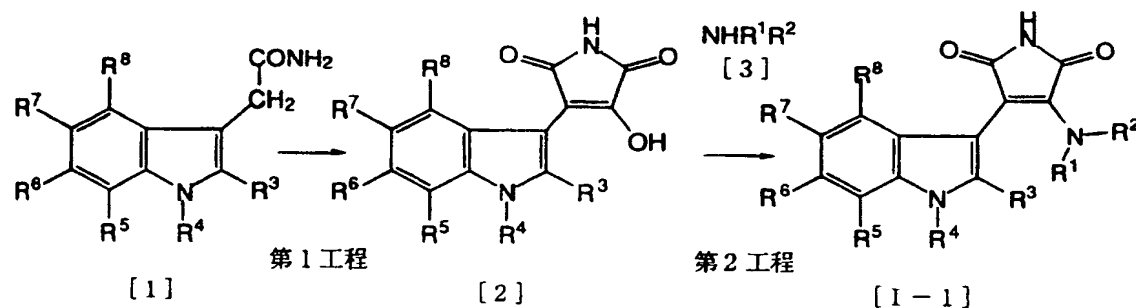
次に、本発明を実施するための化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

また、各工程において、反応処理は通常行われる方法を行えばよく、単離精製、結晶化、再結晶化、シリカゲルクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行えばよい。また、必要に応じて官能基に保護基を導入、脱保護を行って製造を行えばよい。

本製法において、光学活性体を形成させる製法を除いて、光学活性体を用いる各工程の製法はラセミ体にも応用でき、ラセミ体を用いる各工程は光学活性体にも応用できるものである。

製法 1-1

本製法は、アセトアミド誘導体とシュウ酸エステルの縮合環化反応によりマレイミド化合物を得た後、アミン化合物を置換させる方法である。



(式中、各記号は前述の通りである。)

第1工程

化合物[1]とシュウ酸ジメチル、シュウ酸ジエチル等のシュウ酸ジアルキルエステルを溶媒中、アルゴン雰囲気下、冷却乃至加温下でtert-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下で縮合環化反応させることにより化合物[2]を得ることができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメ

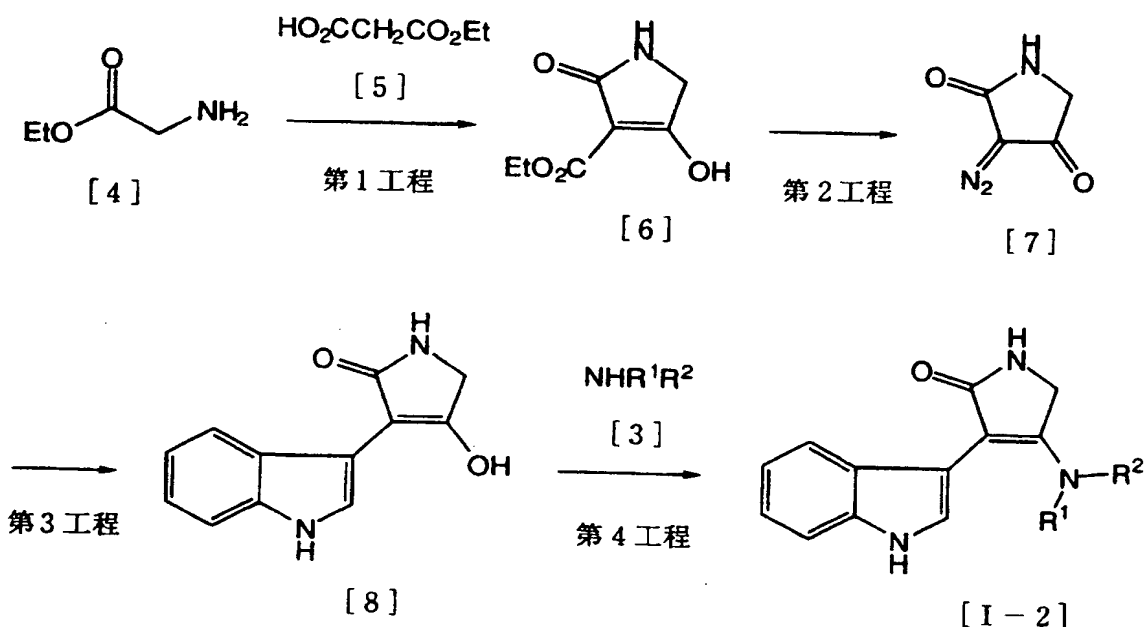
トキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

第2工程

化合物〔2〕と化合物〔3〕をクロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、トルエン、ニトロベンゼン、酢酸等の有機溶媒中、加温下で反応させることにより化合物〔I-1〕を得ることができる。

製法1-2

本製法は、アミノ酢酸エステルとマロン酸ハーフエステルの縮合環化反応によりピロール-2-オン化合物を得た後、インドールによる置換を経て、アミン化合物を置換させる方法である。



(式中、各記号は前述の通りである。)

第1工程～第3工程

化合物〔4〕より参考文献 (J. American Chemical Society, Vol. 119, No. 41, p. 9641-9651, 1997) と同様にして化合物〔8〕を得ることができる。

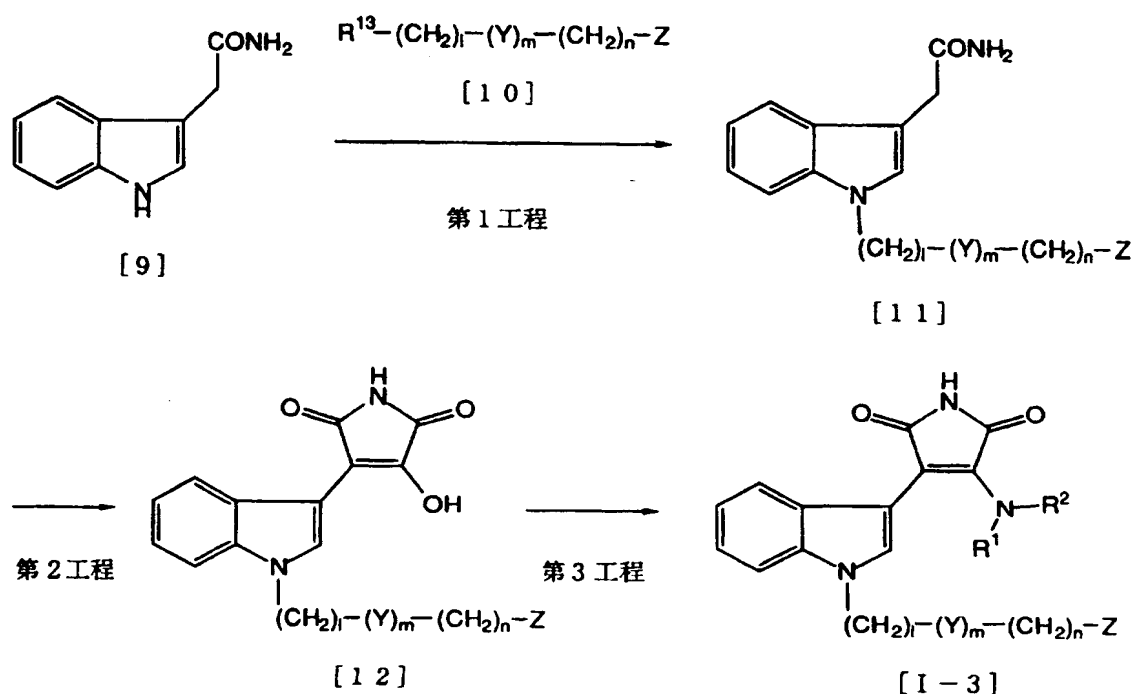
第4工程

化合物〔8〕より製法1-1の第2工程と同様にして化合物〔I-2〕を得る

ことができる。

製法 2-1

本製法は、上記一般式 [I] においてインドール環上の窒素原子に置換基を導入する方法である。



(式中、Y、Z、l、m、n、 R^1 及び R^2 は前述の通りであり、 R^{13} はハロゲン原子又はトシルオキシ、メシルオキシ等の脱離基である。但し、 $l=m=n=0$ のときZは水素原子ではない。)

第1工程

化合物 [9] と化合物 [10] を溶媒中、アルゴン雰囲気下、好ましくは冷却下でtert-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド等の塩基の存在下で反応させることにより化合物 [11] を得ることができる。

溶媒としては、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒が好ましい。

第2工程

化合物[11]より製法1-1の第1工程と同様にして化合物[12]を得ることができる。

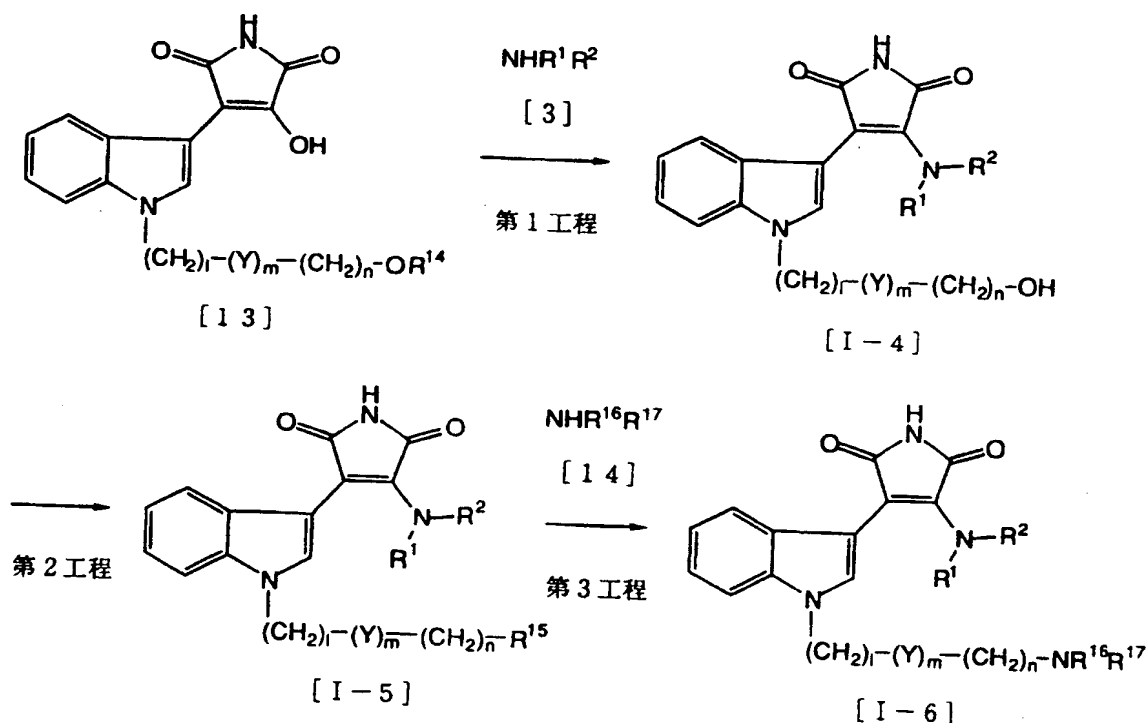
第3工程

化合物[12]より製法1-1の第2工程と同様にして化合物[I-3]を得ることができる。

なお、Zが窒素原子を含む置換基である時には、Zの窒素原子が保護された化合物を用い本製法を行い、後の工程で脱保護することが好ましい。

製法2-2

本製法は、上記一般式[1]においてWにおけるZが保護された水酸基である中間体を用いて、マレイミドにアミン化合物を置換させた後、次いで、Zの水酸基の保護基を脱保護、ハロゲン化、アミン化合物による置換を行う製法である。



(式中、Y、l、m、n、 R^1 及び R^2 は前述の通りであり、 R^{14} は水酸基の保護基であり、 R^{15} はハロゲン原子又はトシルオキシ基、メシルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基であり、 R^{16} 及び R^{17} はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子又は低級アルキル基であるか、又は R^{16} と R^{17} が一緒

になってそれらが結合する窒素原子と共に複素環を形成する。)

第1工程

化合物[13]と化合物[3]を製法1-1の第2工程と同様にして反応させた後、常法により水酸基の保護基を脱保護することにより化合物[1-4]を得ることができる。

水酸基の保護基としては、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基、ベンジル基、メトキシエトキシメチル基等が挙げられる。例えば、R¹⁴がtert-ブチルジメチルシリル基である場合、室温下、テトラヒドロフラン中でテトラブチルアンモニウムフルオライドで処理をする、或るいは室温乃至加温下、酢酸-水-テトラヒドロフランで処理をする等の方法を用い脱保護すればよい。

第2工程

化合物[1-4]を溶媒中、アルゴン雰囲気下、冷却下、トリフェニルホスフィン等の還元剤の存在下で次亜塩素酸塩等の次亜ハロゲン酸塩、N-ブロムスクシンイミド等のハロゲン化剤を用いハロゲン化を行うことにより化合物[1-5]を得ることができる。

溶媒としては、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒が好ましい。

また、ハロゲン化に換えて水酸基のメシル化、トシル化、トリフルオロメタンスルホン化等を行い脱離基としてもよい。

例えば、化合物[1-4]を溶媒中、アルゴン雰囲気下、冷却下で2,4,6-トリジン等の塩基の存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等のスルホン酸無水物と反応させることで水酸基を脱離基とすることができる。

溶媒としては、クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、トルエン、ニトロベンゼン、酢酸等の有機溶媒が好ましい。

第3工程

化合物[1-5]を溶媒中、加温下で化合物[14]と反応させることにより化合物[1-6]を得ることができる。

化合物[14]がイミダゾール、ピラゾール、1,2,4-トリアゾール等の

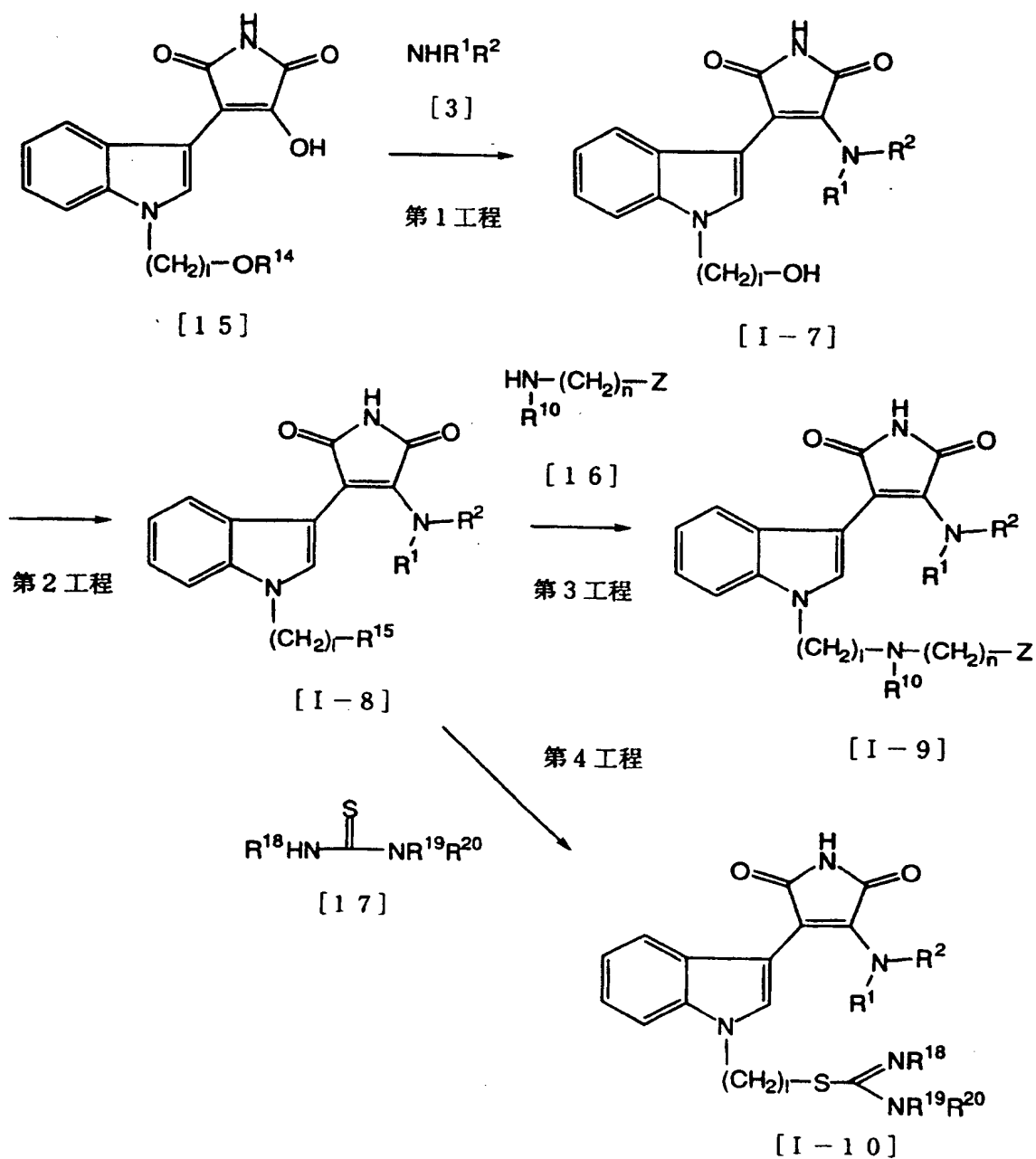
不飽和複素環である時は、化合物〔I-5〕を溶媒中、アルゴン雰囲気下、冷却下、水素化ナトリウム等の強塩基の存在下で化合物〔14〕と反応させることにより化合物〔I-6〕を得ることができる。

溶媒としては、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒が好ましい。

また、化合物〔14〕が低沸点である時は、本工程を封管中で行うことが好ましい。

製法2-3

本製法は、上記一般式〔I〕においてWにおけるYが保護された水酸基である中間体を用いて、マレイミドにアミン化合物を置換させた後、次いで、Yの水酸基の保護基を脱保護、ハロゲン化を経て、アミン化合物若しくはチオウレア化合物による置換を行う製法である。



(式中、Z、l、n、R¹、R²、R¹⁰、R¹⁴及びR¹⁵は前述の通りであり、R¹⁸、R¹⁹及びR²⁰はそれぞれ同一若しくは異なって低級アルキル基を示す。)

第1工程

化合物[15]と化合物[3]を製法2-2の第1工程と同様にして反応させることにより化合物[I-7]を得ることができる。

第2工程

化合物〔I-7〕を製法2-2の第2工程と同様にして反応させることにより化合物〔I-8〕を得ることができる。

第3工程

化合物〔I-8〕と化合物〔16〕を製法2-2の第3工程と同様にして反応させることにより化合物〔I-9〕を得ることができる。

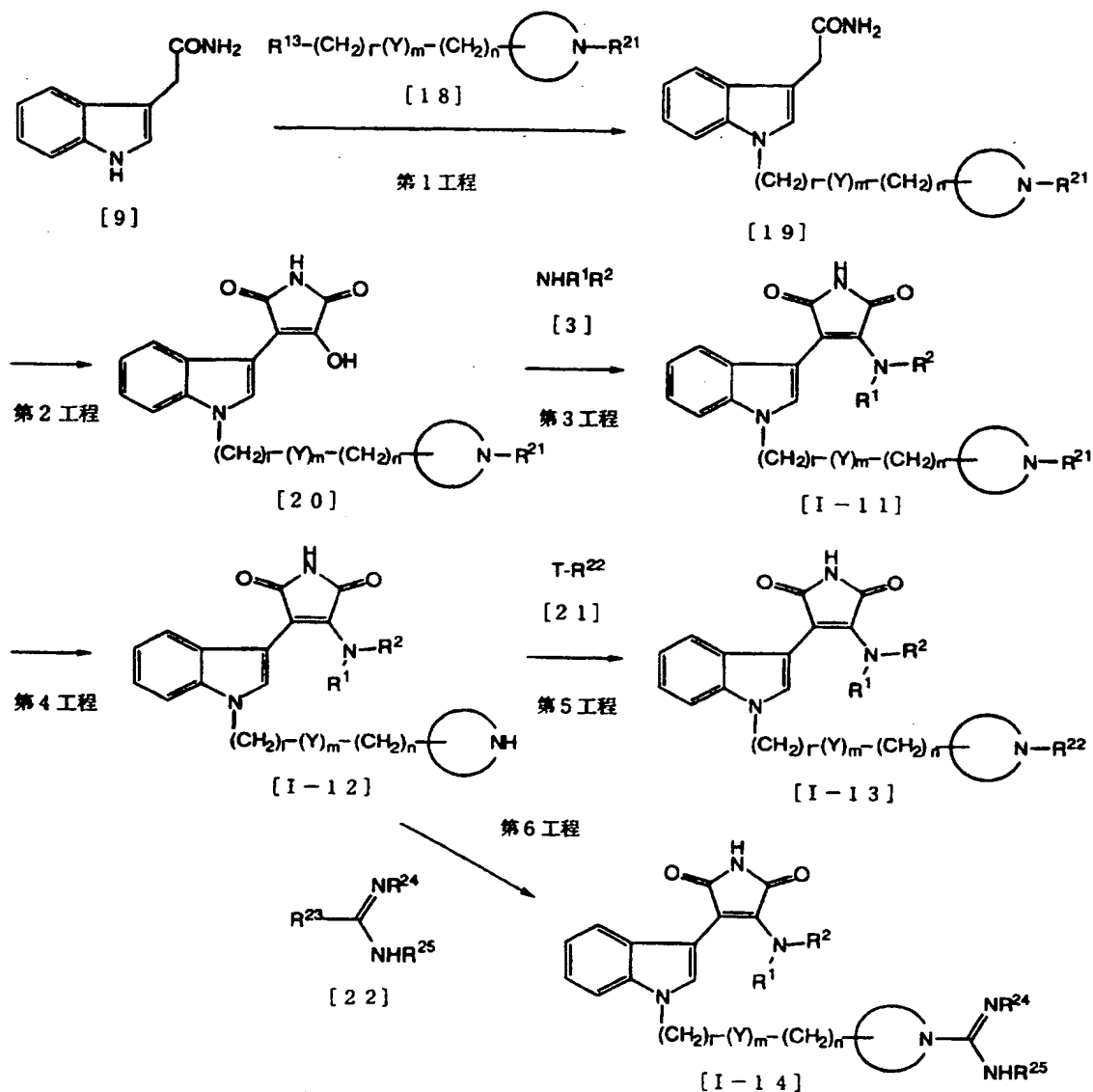
第4工程

化合物〔I-8〕を溶媒中、加温下で化合物〔17〕と反応させることにより化合物〔I-10〕を得ることができる。

溶媒としては、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒が好ましい。

製法3-1

本製法は、上記一般式〔I〕においてWにおけるZが保護されたアミノ基或いは保護された窒素原子を有する飽和複素環である時、飽和複素環に置換基を導入する方法である。以下に、Zが保護された窒素原子を有する飽和複素環である時の例を示す。



(式中、Y、l、m、n、 R^1 、 R^2 、 R^{13} は前述の通りであり、 R^{21} はアミン保護基であり、 R^{22} は低級アルキル基であり、 $T-R^{22}$ はアルキル化剤であり、 R^{23} は脱離基であり、 R^{24} 及び R^{25} はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。)

第1工程

化合物[9]と化合物[18]を製法2-1の第1工程と同様にして反応させることにより化合物[19]を得ることができる。

第2工程

化合物〔19〕を製法1-1の第1工程と同様にして反応させることにより化合物〔20〕を得ることができる。

第3工程

化合物〔20〕と化合物〔3〕を製法1-1の第2工程と同様にして反応させることにより化合物〔I-11〕を得ることができる。

第4工程

化合物〔I-11〕のアミン保護基を常法により脱保護することにより化合物〔I-12〕を得ることができる。

アミンの保護基としては、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。例えば、R²¹がtert-ブトキシカルボニル基である場合、室温下、テトラヒドロフラン中で塩酸で処理をする、或るいは室温下、塩酸-ジオキサンで処理をする等の方法を用い脱保護すればよい。

第5工程

化合物〔I-12〕を溶媒中、室温下、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下でアルキル化剤である化合物〔21〕等と反応させることにより化合物〔I-13〕を得ることができる。

アルキル化剤としては、メタンスルホン酸メチル等のアルキルスルホン酸エステル、ヨウ化メチル等のハロゲン化アルキル等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒が好ましい。

第6工程

化合物〔I-12〕を溶媒中、室温下、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、化合物〔22〕と反応させることにより化合物〔I-14〕を得ることができる。

R²³で表される脱離基としては、ピラゾール-1-イル基、メチルチオ基等が挙げられる。

溶媒としては、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒が好ましい。

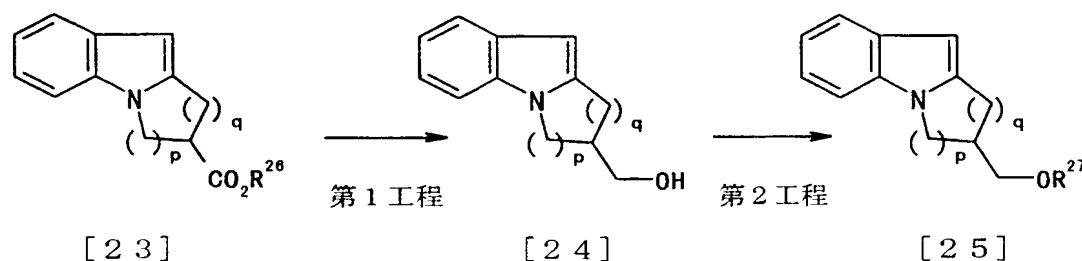
なお、化合物〔22〕において R^{24} 及び R^{25} がtert-ブトキシカルボニル基等の保護基であるアミノ基を用い、本工程後に脱保護を行うことで複素環上にアミノ基を導入してもよい。

なお、本製法においてZが保護されたアミノ基である場合、即ちZが $-N(R^{21})_2$ で或る場合も同様にして反応を行い、Zが $-NHR^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 又は $-NHC(=NR^{24})NHR^{25}$ である化合物を得ることができる。

製法4-1

本製法は、カルボン酸エステルの還元、水酸基の保護に引き続き、環上にマレイミド基を形成させアミン化合物を置換した後、脱保護された水酸基に更に置換基を導入する方法である。

製法4-1-1



(式中、 R^{26} はメチル基、エチル基等の低級アルキル基、 R^{27} は水酸基の保護基であり、p及びqは前述の通りである。)

第1工程

化合物〔23〕を溶媒中、好ましくは冷却下、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン等の還元剤を加え還元する等の通常の還元法により化合物〔24〕を得ることができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメ

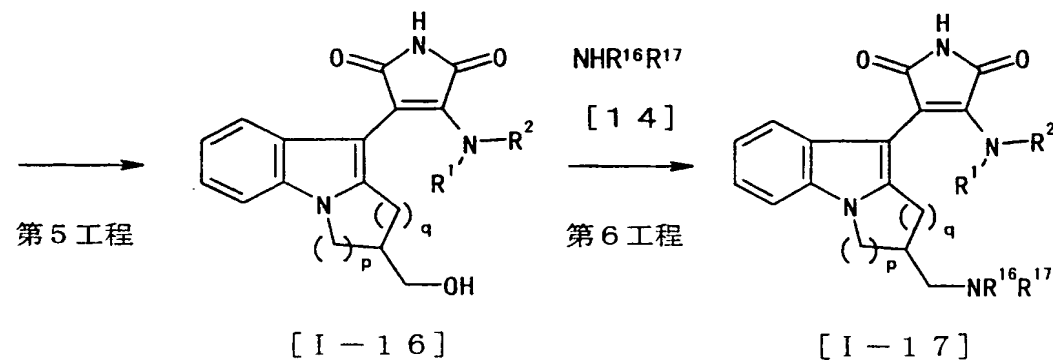
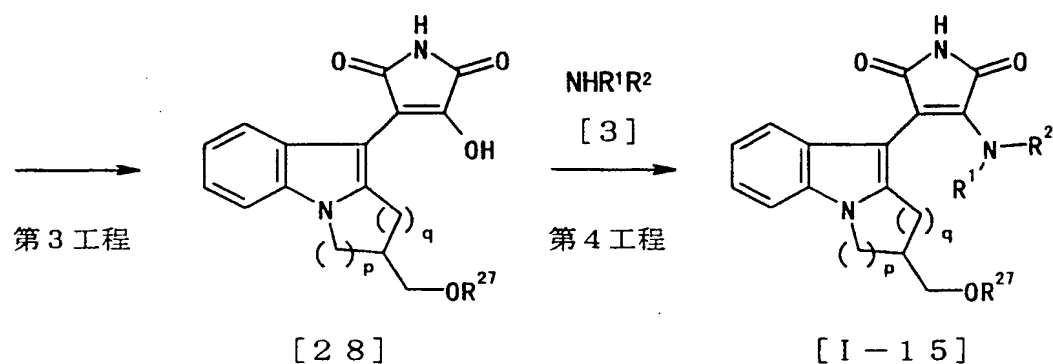
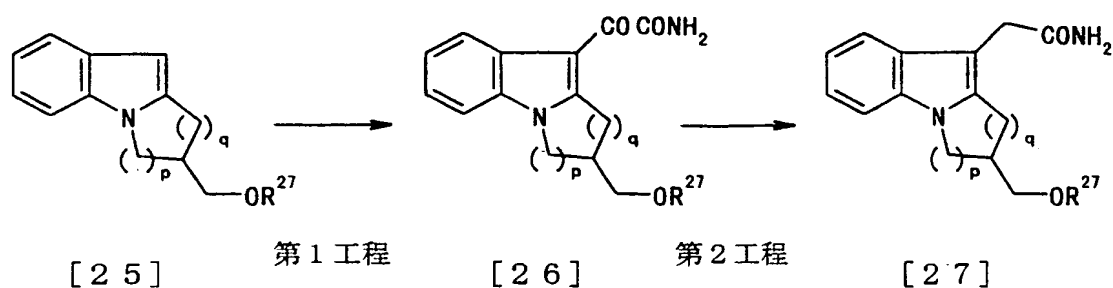
トキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

第2工程

化合物〔24〕の水酸基を通常の方法で保護することにより化合物〔25〕を得ることができる。

水酸基の保護基としては、*tert*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基、メトキシエトキシメチル基等が挙げられる。例えば、 R^{27} が *tert*-ブチルジフェニルシリル基である場合、室温下、ジメチルホルムアミド中で *tert*-ブチルジフェニルシリルクロライドとイミダゾールで処理をする等の方法を用い保護すればよい。

製法4-1-2



(式中、各記号は前述の通りである。)

第 1 工 程

文献 (Tetrahedron, 47, 4645, 1991) 及び文献 (J. Med. Chem., 36, 21-29, 1993) 等に記載の方法と同様にして得られた化合物 [25] を溶媒中、アルゴン雰囲気下、室温下で塩化オキサリルと反応させた後、冷却下、濃アンモニア水と反応させることにより化合物 [26] を得ることができる。必要に応じてトリエチルアミン等の三級アミンの存在下で反応させることができる。

溶媒としては、クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、トルエン、ニトロ

ベンゼン、テトラヒドロフラン、酢酸、酢酸エチル等の有機溶媒が好ましい。

第2工程

化合物〔26〕の環に直結したカルボニル基のみを水素化することにより化合物〔27〕を得ることができる。

本工程においては、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を用いた還元、パラジウム炭素、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、室温若しくは還流温度で水素ガスにて接触還元を行う等通常の還元法を用いればよいが、アミドを還元しない弱い還元法若しくは水素化法を用いることが好ましい。例えば、化合物〔26〕をメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒中、室温下、アルゴン雰囲気下で水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元した後、クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、トルエン、ニトロベンゼン、酢酸等の有機溶媒中、室温下でトリフルオロ酢酸等の酸触媒及びトリエチルシラン等のトリアルキルシランと反応させることにより、環に直結したカルボニル基を水素化することができる。

第3工程

化合物〔27〕より製法1-1の第1工程と同様にして化合物〔28〕を得ることができる。

第4工程

化合物〔28〕と化合物〔3〕より製法1-1の第2工程と同様にして化合物〔I-15〕を得ることができる。

第5工程

化合物〔I-15〕を常法により水酸基の保護基を脱保護することにより化合物〔I-16〕を得ることができる。

例えば、R²⁷がtert-ブチルジフェニルシリル基である場合、室温下、テトラヒドロフラン中でテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理をする、或るいは室温下、或るいは室温乃至加温下、酢酸-水-テトラヒドロフランで処理をする等の方法を用い脱保護すればよい。

第6工程

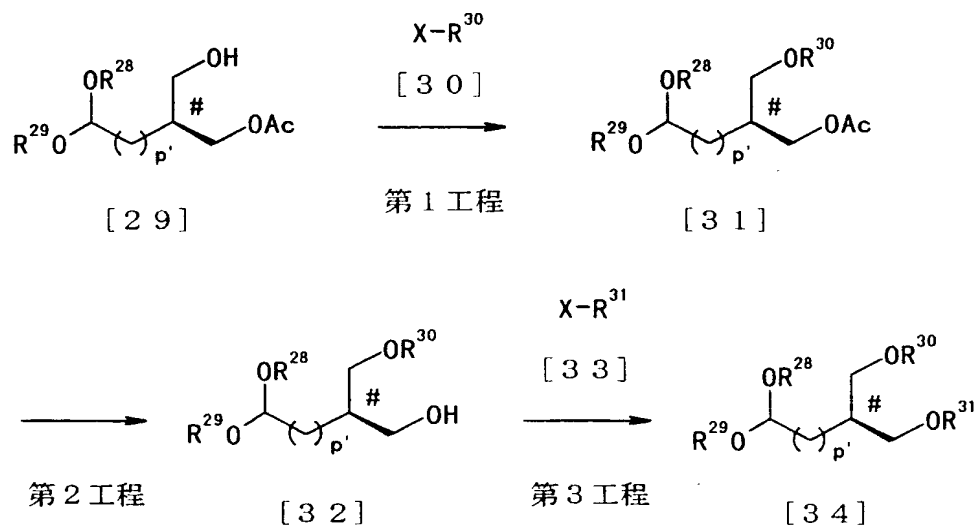
化合物〔I-16〕と化合物〔14〕より製法2-2の第2工程及び第3工程

と同様にして化合物 [I - 1 7] を得ることができる。

製法 4 - 2

本製法は、製法 4 - 1 と同様なインドール縮合環を得る際に、光学活性体を形成させる方法である。

製法 4 - 2 - 1



(式中、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{31} は酸、アルカリ条件に比較的安定であり、多段階反応に絶え得る保護基であり、 $-\text{OR}^{30}$ はメシルオキシ基等の脱離基であり、 p' は 1 乃至 3 の整数であり、 X はハロゲン原子であり、 $\#$ は不斉炭素原子であり、化合物が光学活性体であることを示す。)

第 1 工程

常法により、化合物 [2 9] の水酸基に化合物 [3 0] を導入することにより脱離基とし、化合物 [3 1] を得ることができる。

R^{28} 及び R^{29} は、例えば、メチル基、エチル基のような低級アルキル基である。

例えば、 R^{30} がメシル基の場合、化合物 [2 9] をテトラヒドロフラン溶媒中、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下でメシルクロライドと処理する等の方法を用いればよい。

ハロゲン化物 [3 0] に代えて無水物 $\text{R}^{30}-\text{O}-\text{R}^{30}$ を用いてもよい。

第 2 工程

化合物 [3 1] のアセチル基を常法により脱離させることにより化合物 [3 2]

を得ることができる。

ここでは、 $-OR^{30}$ に影響を与えない条件で脱アセチル化を行えばよく、例えば、化合物 [31] を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下、アルゴン気流下で反応させればよい。

ここで、化合物 [29] のアセチル基は第1工程において反応せず、また、第2工程において $-OR^{30}$ に影響を与えず脱離される保護基であれば他の保護基であつてもよい。

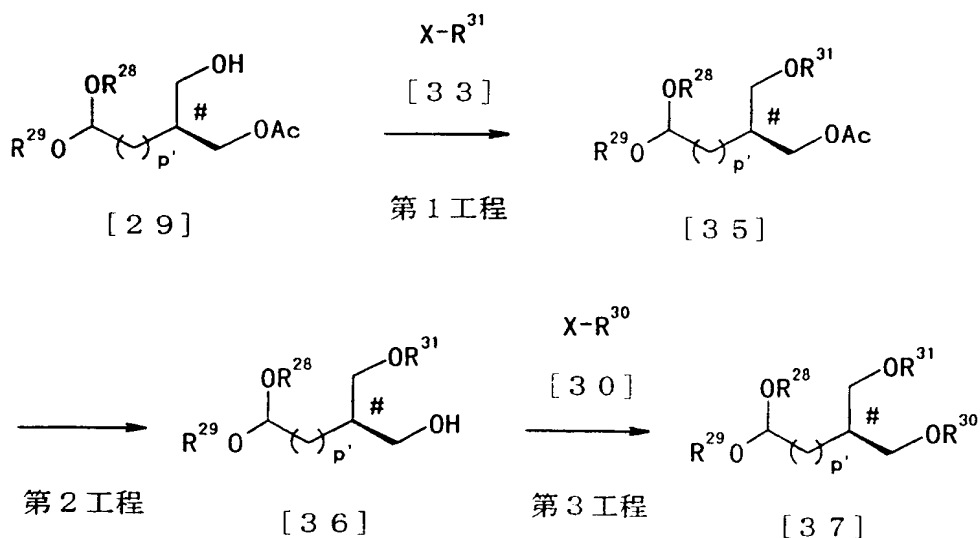
第3工程

化合物 [32] の水酸基に常法により化合物 [33] を導入することにより保護体 [34] を得ることができる。

例えば、 R^{31} が *tert*-ブチルジフェニルシリル基である場合、化合物 [32] をジメチルホルムアミド中、*tert*-ブチルジフェニルクロロシランとイミダゾールで処理する等の方法を用いればよい。

製法4-2-2

本製法は化合物 [29] から、化合物 [34] のエナンチオマーである化合物 [37] を得る方法である。



(式中、各記号は前述の通りである。)

第1工程

化合物 [29] を製法4-2-1の第3工程と同様にして化合物 [33] と反

応させることにより化合物 [35] を得ることができる。

第2工程

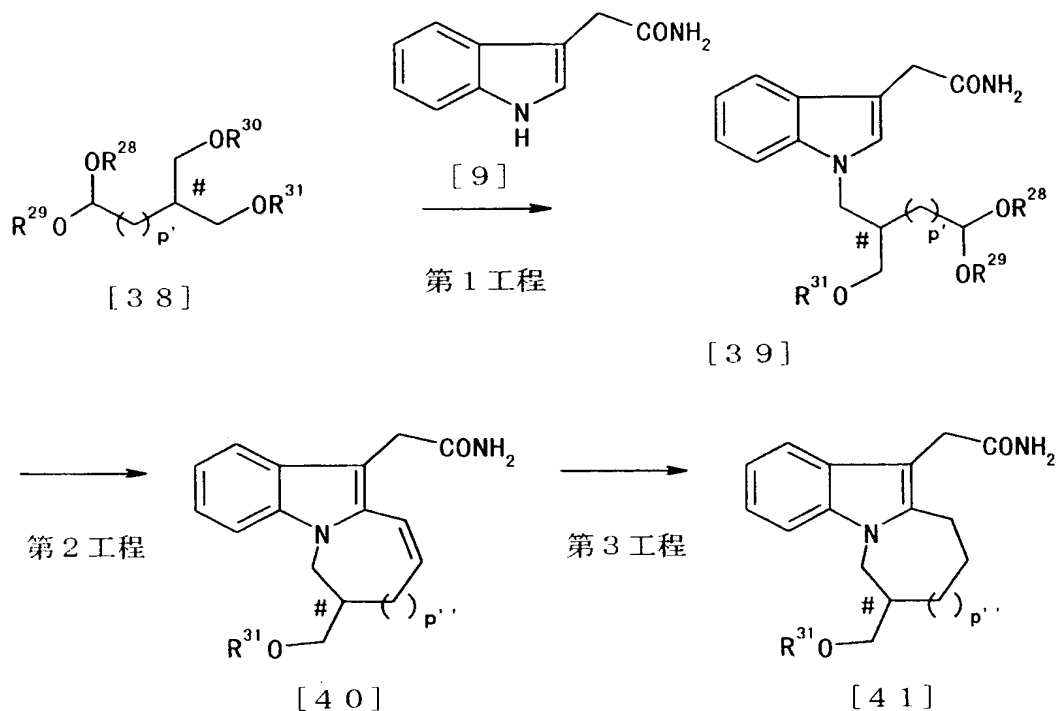
化合物 [35] のアセチル基を常法により脱離させることで化合物 [36] を得ることができる。

ここで化合物 [29] のアセチル基は R^{31} に影響を与えず脱離される保護基であれば他の保護基であってもよい。

第3工程

化合物 [36] を製法 4-2-1 の第1工程と同様にして化合物 [30] と反応させることにより化合物 [37] を得ることができる。

製法 4-2-3



(式中、 p'' は p' より1少ない整数であり、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 及び $\#$ は前述の通りである。)

第1工程

化合物 [38] を溶媒中、アルゴン雰囲気下、tert-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基、及び必要に応じてヨウ化ナトリウム等のハロゲン化ナトリウムの存在下で化合物 [9] と反応させることにより、

化合物〔39〕を得ることができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

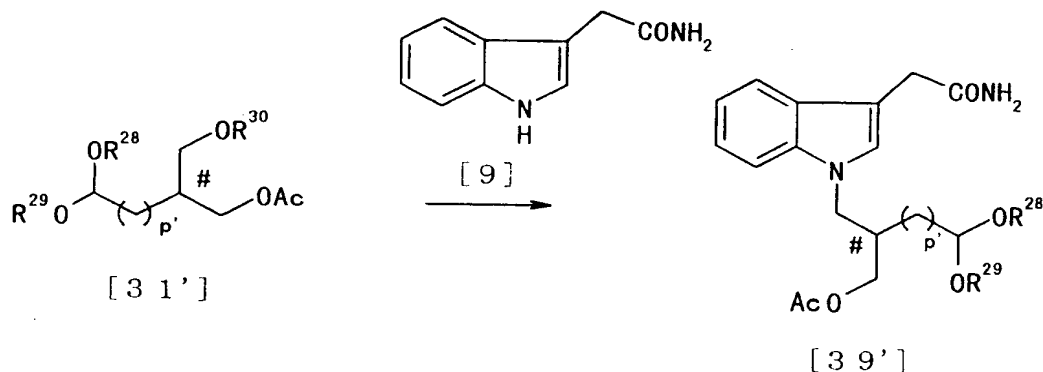
第2工程

化合物〔39〕をクロロホルム等の溶媒中、トリフルオロ酢酸等の酸触媒の存在下で反応させることにより化合物〔40〕を得ることができる。

第3工程

化合物〔40〕を常法により還元することにより化合物〔41〕を得ることができる。

例えば、エタノール等のアルコール溶媒中、パラジウム-炭素等の触媒の存在下、水素雰囲気下で接触還元する等の方法を用いればよい。

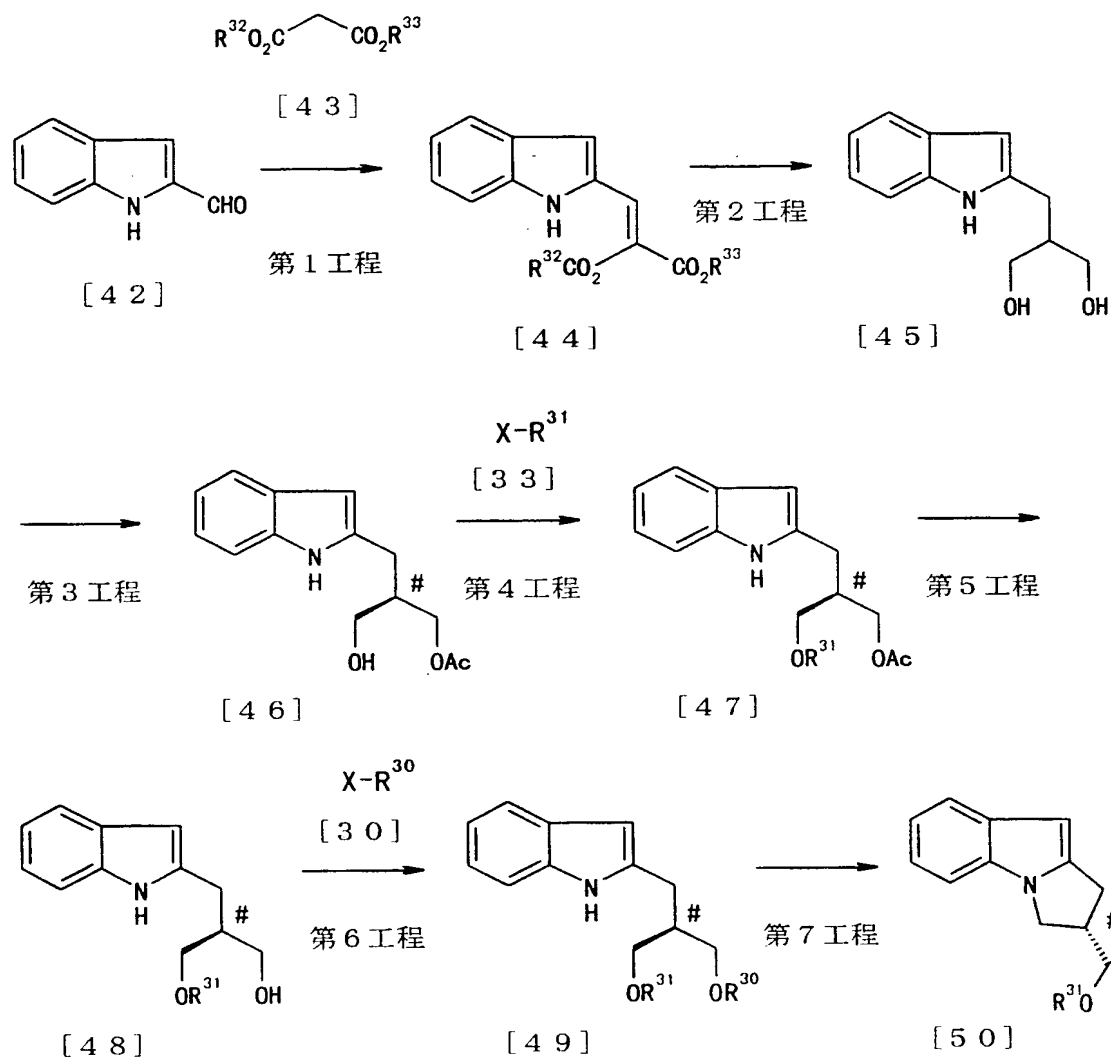


(式中、各記号は前述の通りである。)

なお、化合物〔38〕に代えて化合物〔31'〕を、化合物〔9〕と製法4-2-3の第1工程と同様にして反応させることにより化合物〔39'〕を得ることができる。

製法4-3

本製法は光学活性を有するインドール縮合環を得る別の方法である。



(式中、 R^{32} 及び R^{33} は、水素原子、又はメチル基、エチル基等のアルキル基であり、 R^{30} 及び R^{31} は前述の通りである。)

第1工程

化合物 [42] を溶媒中、アルゴン雰囲気下、塩基、酸又はその両方の存在下で、化合物 [43] と反応させることにより化合物 [44] を得ることができる。

塩基としては、ピリジン、ピペリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられ、酸としては酢酸、塩酸、硝酸、硫酸等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水

素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1，4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

第2工程

化合物〔44〕を常法により還元することにより化合物〔45〕を得ることができる。

例えば、化合物〔44〕を冷却下、エタノール等のアルコール溶液中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤及びそれらの組み合わせで処理すればよい。

第3工程

化合物〔45〕を溶媒中、酢酸ビニルの存在下で、Lipase PS酵素と反応させることにより光学活性体（ここではR体）である化合物〔46〕を得ることができる。

溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1，4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；酢酸ビニル若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

第4工程

化合物〔46〕を製法4-2-1の第3工程と同様にして化合物〔33〕と反応させることにより化合物〔47〕を得ることができる。

第5工程

化合物〔47〕を常法により脱アセチル化させることにより化合物〔48〕を得ることができる。

第6工程

化合物〔48〕を製法4-2-1の第1工程と同様にして化合物〔30〕と反

応させることにより、化合物〔49〕を得ることができる。

第7工程

化合物〔49〕を製法4-2-3の第1工程と同様にして反応させることにより、化合物〔50〕を得ることができる。

溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

なお、第1工程で化合物〔43〕に代えてマロノニトリルを用い同様の反応を行い、次いで還元を行うことにより化合物〔45〕を得ることもできる。

また、本製法においては製法4-2-2で行う保護基の付け替えを利用し、同様にエナンチオマーを製造することができる。

製法4-4

本製法はインドール縮合環上にマレイミド基を形成させた後、置換基を導入する方法である。

[52] を得ることができる。

第2工程

化合物[52]を製法4-1-2の第5工程と同様にして脱保護することにより化合物[1-18]を得ることができる。

第3工程

化合物[1-18]を製法4-2-1の第1工程と同様にして化合物[30]と反応させることにより化合物[54]を得ることができる。

第4工程

化合物[54]を製法2-2の第3工程と同様にして化合物[14]と反応させることにより化合物[1-19]を得ることができる。

第5工程

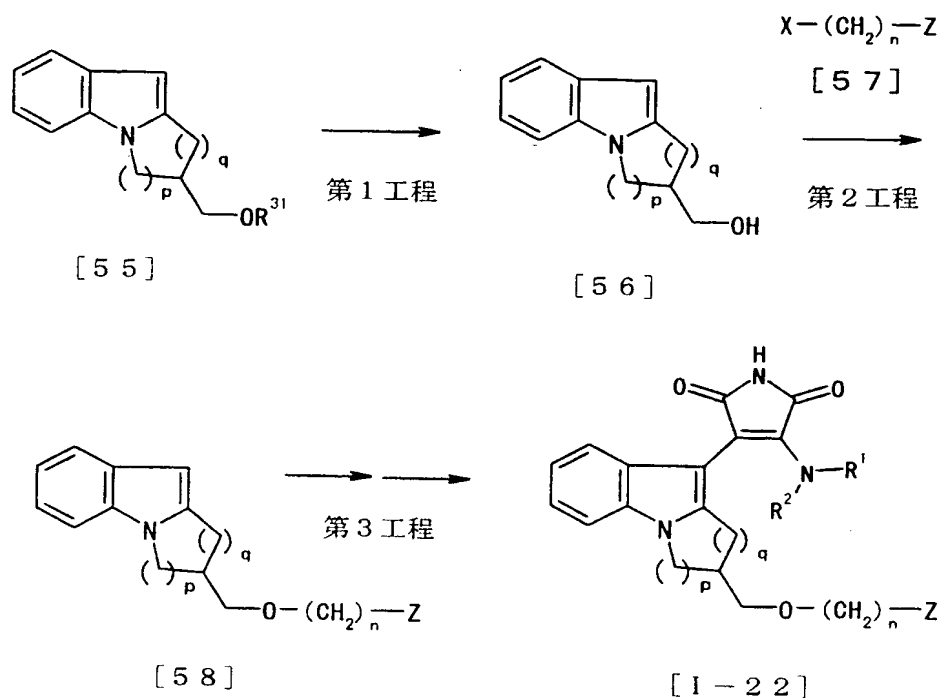
化合物[54]を製法2-3の第3工程と同様にして化合物[16]と反応させることにより化合物[1-20]を得ることができる。

第6工程

化合物[54]を製法2-3の第4工程と同様にして化合物[17]と反応させることにより化合物[1-21]を得ることができる。

製法4-5

本製法は水酸基に置換基を導入後、インドール環上にマレイミド基を形成させる方法である。



(式中、各記号は前述の通りである。)

第 1 工程

製法 4-1-1 で得られる化合物 [25] 又は製法 4-3 で得られる化合物 [50] と同様にして得られる化合物 [55] を製法 4-1-2 の第 5 工程と同様にして脱保護することにより化合物 [56] を得ることができる。

第 2 工程

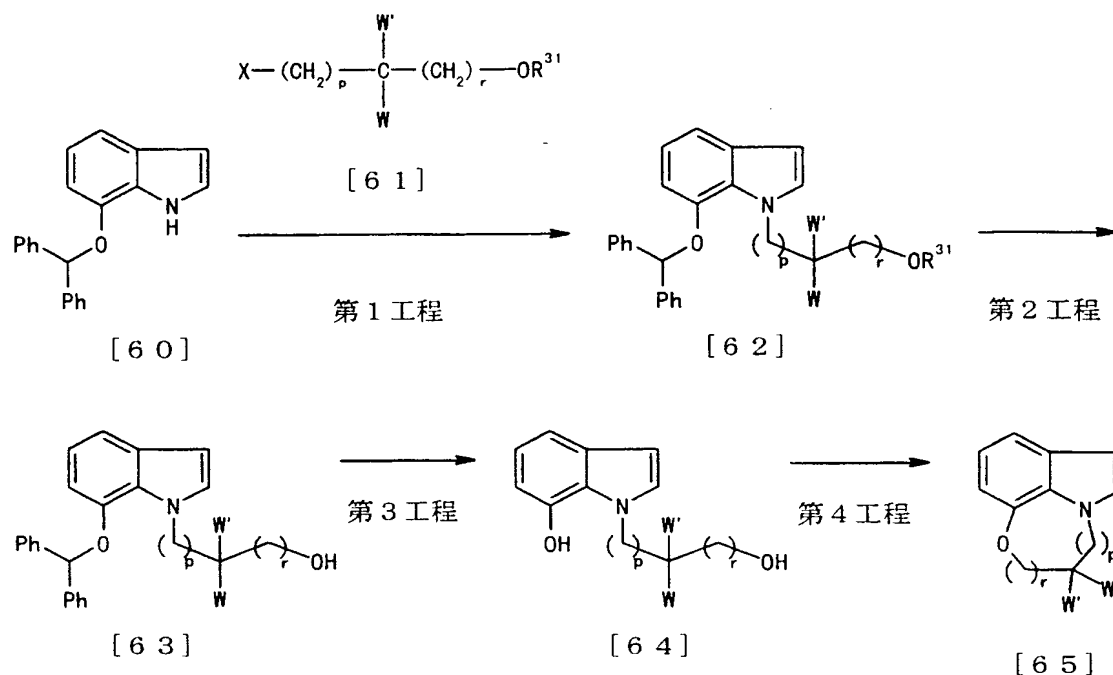
化合物 [56] を水素化ナトリウム、水素化リチウム等の塩基の存在下、化合物 [57] と反応させることにより化合物 [58] を得ることができる。

第 3 工程

化合物 [58] を製法 4-1-2 の第 1 工程から第 2 工程及び製法 1-1 の第 1 工程から第 2 工程と同様にして化合物 [1-22] を得ることができる。

製法 5-1

本製法は、インドールの 1, 7 環化体を合成する方法である。



(式中、各記号は前述の通りである。)

第 1 工程

化合物 [6 0] を製法 2 - 1 の第 1 工程と同様にして化合物 [6 1] と反応させることにより化合物 [6 2] を得ることができる。

第 2 工程

化合物 [6 2] を製法 4 - 1 - 2 の第 5 工程と同様にして反応させることにより化合物 [6 3] を得ることができる。

第 3 工程

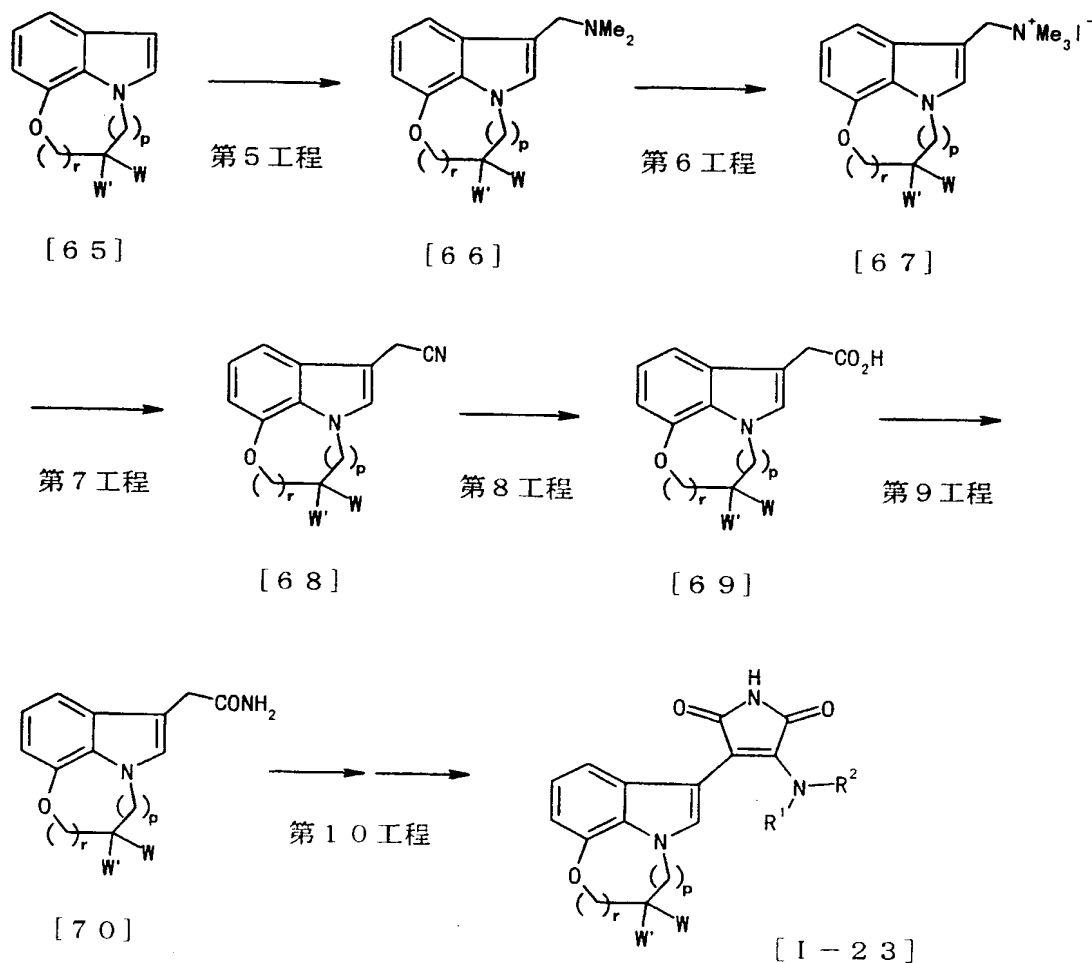
化合物 [6 3] を常法によりジフェニルメチル基を脱離させることにより化合物 [6 4] を得ることができる。

第 4 工程

化合物 [6 4] を溶媒中、トリフェニルホスフィン等の存在下、アゾジカルボン酸ジアルキルで処理することにより化合物 [6 5] を得ることができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタ

ン等のハロゲン系溶媒；1，4－ジオキサン、ジエチルエーテル、1，2－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。



(式中、各記号は前述の通りであり、Meはメチル基である。)

第5工程

冷却下、酢酸とエタノール等の酸性アルコール混合溶媒中、化合物[65]にジメチルアミン及びホルマリンを加えた後、室温で反応させることにより化合物[66]を得ることができる。

第6工程

酢酸中の化合物[66]とヨウ化メチル等のアルキル化剤を反応させることに

より化合物〔67〕を得ることができる。

第7工程

化合物〔67〕を溶媒中、加熱下、シアン化カリウム等のシアン化剤と反応させることにより化合物〔68〕を得ることができる。

溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒等が挙げられる。

第8工程

化合物〔68〕を溶媒中、常法により加水分解することにより化合物〔69〕を得ることができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。

第9工程

化合物〔69〕を溶媒中、塩化チオニル、塩化オキサリル等のハロゲン化剤と処理し、次いでアンモニア水等のアミン源を与えることにより化合物〔70〕を得ることができる。

第10工程

化合物〔70〕を製法1-1と同様にして反応させることにより化合物〔1-23〕を得ることができる。

次に、本発明に係る一般式〔I〕で示される化合物及びその製造方法を実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

実施例1-1

3-(1H-インドール-3-イル)-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-1H-ピロール-2, 5-ジオン

第1工程

インドール-3-アセトアミド (10.0g, 57.4mmol) 及びシュウ酸ジメチル (7.46g, 63.1mmol) のジメチルホルムアミド (DMF, 100mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、0℃でtert-ブトキシカリウム (20g, 178mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を10%クエン酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで3

回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去することにより粗生成物として 3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロロール-2, 5-ジオン (39.0g, DMF 55% 含有) を得た。

得られた粗生成物は精製することなく、次反応に用いた。

第2工程

実施例 1-1 の第 1 工程と同様にして得られた 3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロロール-2, 5-ジオン (350mg, 0.69mmol, DMF 55% 含有) と m-アニシジン (258mg, 2.09mmol) を酢酸 (2mL) 中、100℃ で加熱撹拌した。3 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 → 3/1) で精製することにより表題化合物を黄色結晶 (105mg, 46% 収率) として得た。物性値を表 1 に示す。

実施例 1-1 と同様にして実施例 1-2 から 1-18 の化合物を得た。物性値を表 1 から 6 に示す。

実施例 2-1

3-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロロール-2, 5-ジオン

第1工程

インドール-3-アセトアミド (2.0 g, 11.5 mmol) の DMF (20mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、0℃ で水素化ナトリウム (964 mg, 24.1 mmol) を加え 15 分撹拌後、1-ブロモ-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロパン (3.05 g, 12.1 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を 10% クエン酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、1-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロピル]-1H-インドール-3-イルアセトアミドを無色ろう状物 (3.39g, 85% 収率) として得た。

第2工程

実施例 2-1 の第 1 工程で得られた 1-[3-(tert-ブチルジメチルシ

リルオキシ) プロピル] - 1 H-インドール-3-イルアセトアミド (3.39g, 9.78mmol) 及びシュウ酸ジメチル (1.27g, 10.8mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 30mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、0℃でtert-ブトキシカリウム (2.31g, 20.5mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を10%クエン酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製することにより、3-[1-{3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロピル}-1 H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-1 H-ピロール-2, 5-ジオンを橙色結晶 (2.84g, 72%収率) として得た。

第3工程

実施例2-1の第2工程で得られた3-[1-{3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロピル}-1 H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-1 H-ピロール-2, 5-ジオン (2.82g, 7.04mmol) 及びアニリン (2.62g, 28.2mmol) の酢酸 (10mL) 溶液を100℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣にTHF (10mL) 及び1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド/THF 溶液 (7.74mL, 7.74mmol) を順次添加し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、表題化合物を橙色アモルファス (2.35g, 92%収率) として得た。物性値を表7に示す。

実施例2-1と同様にして実施例2-2から2-7及び実施例2-44から2-46の化合物を得た。物性値を表7から9及び表21から22に示す。

実施例2-8

3-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1 H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1 H-ピロール-2, 5-ジオン

第1工程

実施例2-1で得られた3-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-1 H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1 H-ピロール-2, 5-ジオン

ン (1.84g, 5.09mmol) の THF (30mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、0℃でトリフェニルホスフィン (2.67g, 10.2 mmol) 及びN-ブロムスクシンイミド (1.81g, 10.2mmol) を順次加え、0℃で20分間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、3-[1-(3-ブロモプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオンを橙色アモルファス (1.35g, 62%収率) として得た。

第2工程

実施例2-8の第1工程で得られた3-[1-(3-ブロモプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン (53mg, 0.12mmol) の THF (1mL) 溶液に2Mジメチルアミン/THF 溶液 (1mL, 2.0mmol) を加え、封管中60℃で10時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=4/1) で精製することにより、表題化合物を橙色アモルファス (45mg, 93%収率) として得た。物性値を表9に示す。

実施例2-8と同様にして実施例2-9から2-35及び実施例2-47から2-57の化合物を得た。物性値を表9から18及び表22から25に示す。

実施例2-36

3-[1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン

イミダゾール (40mg, 0.59mmol) の DMF (1mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、0℃で60%水素化ナトリウム (24mg, 0.59mmol) を加え、10分間撹拌後、実施例2-8の第1工程で得られた3-[1-(3-ブロモプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン (50mg, 0.12mmol) を添加し、室温で30分間撹拌した。反応混合物を10%クエン酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、表題化合物を橙

色アモルファス (37 mg, 76%収率) として得た。物性値を表 18 に示す。

実施例 2-36 と同様にして実施例 2-37 から 2-42 及び実施例 2-58 から 2-73 の化合物を得た。物性値を表 19 から 20 及び表 26 から 31 に示す。

実施例 2-43

3-[1-(3-アミジノチオプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン 臭化水素酸塩

実施例 2-8 の第 1 工程と同様にして得られた 3-[1-(3-ブロモプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン (90mg, 0.21mmol) をエタノール (1.0ml) に溶解し、チオウレア (14mg, 0.18mmol) を室温で加えた後、11 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮乾固した後に残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=9/1) で精製することにより表題化合物を橙色アモルファス (91mg, 85%収率) として得た。物性値を表 21 に示す。

実施例 3-1

3-(フェニルアミノ)-4-[1-(3-ピペリジルメチル)-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-ジオン

第 1 工程

インドール-3-アセトアミド (1.0g, 5.74mmol) と 1-tert-ブトキシカルボニル-3-トシルオキシメチルピペリジン (2.33g, 6.31mmol) より実施例 2-1 の第 1 工程と同様にして、1-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-3-イルアセトアミドを黄色アモルファス (959mg, 45%収率) として得た。

第 2 工程

実施例 3-1 の第 1 工程で得られた 1-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-3-イルアセトアミド (860mg, 2.32mmol) より実施例 1-1 の第 1 工程と同様にして、3-[1-{(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イル)メチル}-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-1H-ピロール-2,5-ジオンを橙色

アモルファス (316mg, 32%収率) として得た。同時に、1-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-3-イルアセトアミド (545mg, 63%収率) を回収した。

第3工程

実施例3-1の第2工程で得られた3-[1-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-1H-ピロール-2,5-ジオン (220mg, 0.52mmol) より、実施例1-1の第2工程と同様にして、3-[1-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオンを赤色アモルファス (202mg, 78%収率) として得た。

第4工程

実施例3-1の第3工程で得られた3-[1-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン (195mg, 0.39mmol) に4N塩酸/ジオキサン (4.0ml) を室温に加え、15分間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取した。その粗生成物を薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 9/1/0.1) で精製することにより、表題化合物を橙色結晶 (54mg, 35%収率) として得た。物性値を表31に示す。

実施例3-1と同様にして実施例3-2の化合物を得た。物性値を表31に示す。

実施例3-3

3-[1-[(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン

実施例3-1で得られた3-(フェニルアミノ)-4-[1-(3-ピペリジルメチル)-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-ジオン (46mg, 0.115 mmol) をエタノール (0.5mL) に溶解し、炭酸カリウム (27mg, 0.196 mmol)、メタンスルホン酸メチル (14.7 μ L, 0.173 mmol) を加えて室温で3時間

撈拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を濃縮乾固し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール／アンモニア水＝9／1／0.1）で精製することにより、表題化合物を橙色結晶（11mg, 24%収率）として得た。物性値を表32に示す。

実施例3-3と同様にして実施例3-4から3-6の化合物を得た。物性値を表32から33に示す。

実施例3-7

3-[1-{(1-アミジノピペリジン-4-イル)メチル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン 塩酸塩

第1工程

実施例3-2と同様にして得られた3-(フェニルアミノ)-4-[1-(3-ピペリジルメチル)-1H-インドール-3-イル]-1H-ピロール-2,5-ジオン 塩酸塩（100mg, 0.23mmol）をDMF（1.0ml）に溶解し、トリエチルアミン（38μl, 0.28mmol）、ジ-tert-ブトキシカルボニル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン（110mg, 0.35mmol）を室温で順次加え18時間撈拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別後、濾液を濃縮乾固し、残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝95／5）で精製することにより、3-[1-{[1-(1,2-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミジノ)ピペリジン-4-イル]メチル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオンを黄色油状物（150mg, 100%収率）として得た。

第2工程

実施例3-7の第1工程で得られた3-[1-{[1-(1,2-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミジノ)ピペリジン-4-イル]メチル}-1H-インドール-3-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン

ン (145mg, 0.22mmol) をメタノール (1.0ml) に溶解し 4 N 塩酸/ジオキサン (1.0ml) を室温に加え、24 時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固した後、残渣をメタノール (0.5ml) に溶解し、この溶液をジエチルエーテル (50ml) 中に室温で徐々に加え室温で 3 時間撹拌した。得られた結晶を濾取しジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物を橙色結晶として (70mg, 65% 収率) 得た。物性値を表 33 に示す。

実施例 4-1

3-[8-ヒドロキシメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [1, 2-a] インドール-10-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン

第 1 工程

文献 (Tetrahedron, 47, 4645, 1991) 記載の方法に従って合成した 6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [1, 2-a] インドール-8-イルカルボン酸エチル (8.1g, 33.3 mmol) を THF (100mL) に溶解し、0℃ で水素化アルミニウムリチウム (1.0g, 26.6mmol) の THF (300mL) 懸濁液に加えて 1 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、水、1 N 塩酸を順次加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を濃縮乾固し、粗生成物を得た。

引き続き粗生成物を DMF (80mL) に溶解し、イミダゾール (5.44 g, 79.9 mmol)、tert-ブチルジフェニルシリルクロライド (10.98 g, 40.0 mmol) を室温で順次加え 4 時間撹拌した。反応混合物に 0.5 N 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) で精製することにより、8-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [1, 2-a] インドールを油状物 (10.5g, 72% 収率) として得た。

第 2 工程

実施例 4-1 の第 1 工程で得られた 8-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [1, 2-a] インドール (10.0g,

22.7mmol)を塩化メチレン(60mL)に溶解し、トリエチルアミン(3.79mL, 27.2mmol)を加えさらに、アルゴン雰囲気下、0℃で塩化オキサリル(2.18mL, 25.0mmol)を加えて30分攪拌後、28%アンモニア水に反応混合物を0℃で加えて20分攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=10/1→6/1→2/1)で精製することにより、8-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチルー10-オキサモイルー6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[1, 2-a]インドールを白色固体として(10.15 g, 88%収率)得た。

第3工程

実施例4-1の第2工程で得られた8-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチルー10-オキサモイルー6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[1, 2-a]インドール(3.10 g, 6.07 mmol)をエタノール(80mL)に溶解後、アルゴン雰囲気下、室温で水素化ホウ素ナトリウム(1.15 g, 30.4 mmol)を加えて1時間攪拌した。反応液に0℃で2N硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を濃縮乾固し、粗生成物を得た。

引き続き粗生成物を塩化メチレン(40mL)に溶解し、室温でトリエチルシラン(1.94mL, 12.1mmol)、トリフルオロ酢酸(4mL)を加えて、3.5時間攪拌した。反応液に0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、ろ液を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1→2/1)で精製することにより、[8-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチルー6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[1, 2-a]インドールー10-イル]アセトアミドを茶白色油状物(2.15 g, 71%収率)として得た。

第4工程

実施例4-1の第3工程で得られた[8-tert-ブチルジフェニルシリル

オキシメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[1, 2-a]インドール-10-イル]アセトアミド (1.63 g, 3.28 mmol) とシュウ酸ジメチル (426mg, 3.61mmol) をDMF (20mL) に溶解後、アルゴン雰囲気下0℃でtert-ブトキシカリウム (405mg, 3.61mmol) を加えて30分間攪拌し、さらにtert-ブトキシカリウム (405mg, 3.61mmol) を加えた。30分後、反応液に0℃で2N硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 → 2/1) で精製することにより、3-[8-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[1, 2-a]インドール-10-イル]-4-ヒドロキシ-1H-ピロール-2, 5-ジオンを油状物 (180mg, 10%収率) として得た。

第5工程

実施例4-1の第4工程で得られた3-[8-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[1, 2-a]インドール-10-イル]-4-ヒドロキシ-1H-ピロール-2, 5-ジオン (180mg, 0.327mmol) より、実施例2-1の第3工程と同様にして、表題化合物を (70mg, 55%収率) 得た。物性値を表33に示す。

実施例4-1と同様にして実施例4-4から4-10の化合物を得た。物性値を表34から36に示す。

実施例4-2

3-[8-(ジメチルアミノメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[1, 2-a]インドール-10-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (39 μ L, 232 μ mol) の塩化メチレン (4mL) 溶液に、0℃で実施例4-1で得られた3-[8-ヒドロキシメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[1, 2-a]インドール-10-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2, 5-ジオン (30mg, 77.4 μ mol) と2, 4, 6-コリジン (31 μ L, 232 μ mol) を塩化メチレン (4mL) に溶解した混合物をア

ルゴン雰囲気下滴下し、40分間撹拌した。反応混合物に2Mジメチルアミン(1.55mL, 3.10mmol)のTHF溶液を0℃で加えて2.5時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を濃縮乾固し、残渣を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=9/1)で精製することにより、表題化合物を橙色アモルファス(16mg, 50%収率)として得た。物性値を表34に示す。

実施例4-2と同様にして実施例4-11から4-35の化合物を得た。物性値を表37から45に示す。

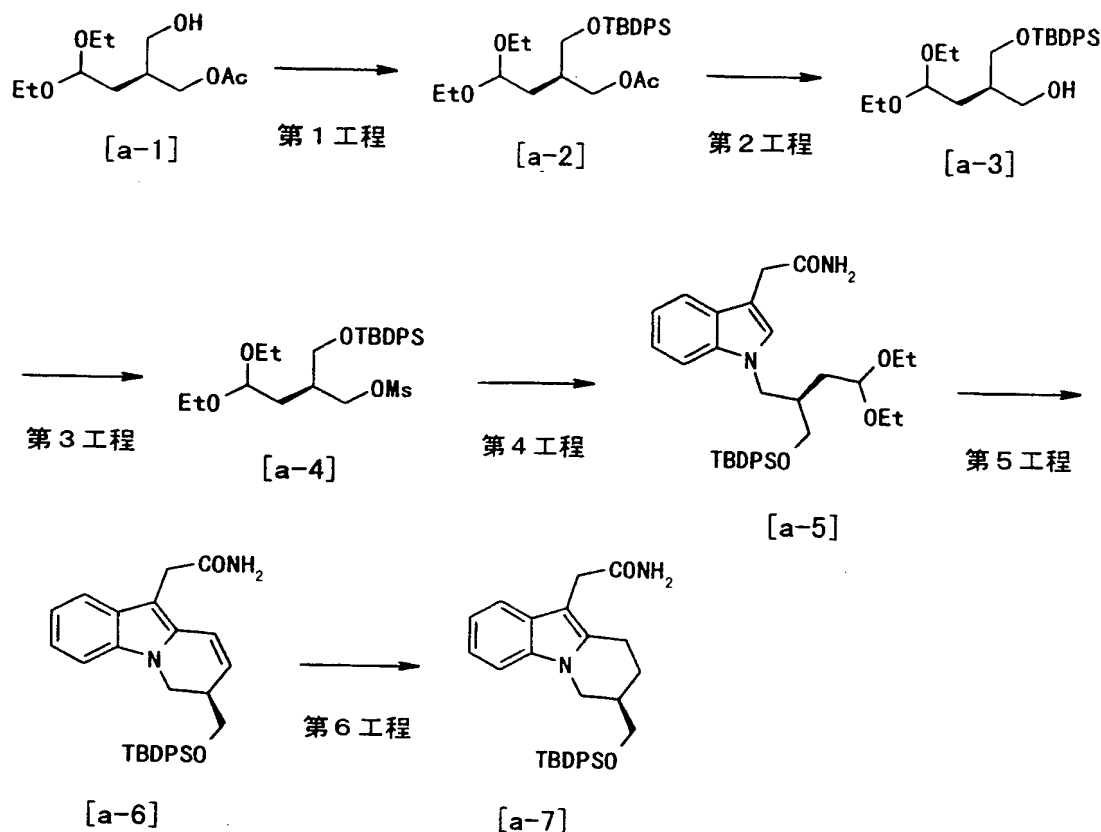
実施例4-3

3-[8-(1-イミダゾリルメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-10-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン

トリフルオロメタンスルホン酸無水物(51μL, 303μmol)の塩化メチレン(4mL)溶液に、0℃で実施例4-1で得られた3-[8-ヒドロキシメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]インドール-10-イル]-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン(39mg, 101μmol)と2,4,6-コリジン(40μL, 303μmol)を塩化メチレン(4mL)に溶解した混合物をアルゴン雰囲気下滴下し、40分間撹拌した。反応混合物に、イミダゾール(69mg, 1.01mmol)と60%水素化ナトリウム(40mg, 1.01mmol)を1.5時間、DMF(1mL)中で撹拌した混合物を塩化メチレン(4mL)を用いて、0℃で加えた。30分後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を濃縮乾固し、残渣を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=9/1)で精製することにより、表題化合物を橙色アモルファス(5mg, 11%収率)として得た。物性値を表34に示す。

実施例4-3と同様にして実施例4-36から4-39の化合物を得た。物性値を表45から46に示す。

実施例4-40



(式中、Etはエチル基、Acはアセチル基、TBDSはtert-ブチルジフェニルシリル基、Msはメシル基を示す。以下同様。)

第1工程

Chem. Pharm. Bull., 39(3), 823-825, 1991 記載の方法により得られた化合物 [a-1] (1.00g, 4.27mmol) 及びイミダゾール (581mg, 8.54mmol) のDMF (5mL) 溶液に0℃でtert-ブチルジフェニルクロロシラン (1.22mL, 4.70mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和重曹水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製することにより化合物 [a-2] (2.00g, 99%収率) を無色油状物として得た。

第2工程

実施例4-40の第1工程で得られた化合物 [a-2] (2.00g, 4.23mmol) のエタノール (20mL) 溶液に炭酸カリウム (643mg, 4.65mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和食塩水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食

塩水で洗浄後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより、化合物[a-3]（1.79g，98%収率）を無色油状物として得た。

第３工程

実施例４－４０の第２工程で得られた化合物[a-3]（1.78g，4.13mmol）の無水THF（20mL）溶液に、アルゴン雰囲気下０℃でトリエチルアミン（1.15mL，8.26mmol）及びメシルクロライド（352μl，4.54mmol）を順次加え、０℃で２時間攪拌した。反応混合物中に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた粗生成物[a-4]（crude 2.14g）は精製することなく次工程に用いた。

第４工程

インドール－３－アセトアミド（1.44g，8.26mmol）の無水DMF（10mL）溶液に、アルゴン雰囲気下０℃で６０％水素化ナトリウム（330mg，8.26mmol）を加え、０℃で１５分間攪拌後、実施例４－４０の第３工程で得られた化合物[a-4]（2.14g，4.13mmol 相当）の無水THF（5mL）溶液及びヨウ化ナトリウム（62mg，0.41mmol）を順次加え、５０℃で４時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和塩化アンモニウム水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）で精製することにより、化合物[a-5]（1.48g，60%収率）を無色油状物として得た。

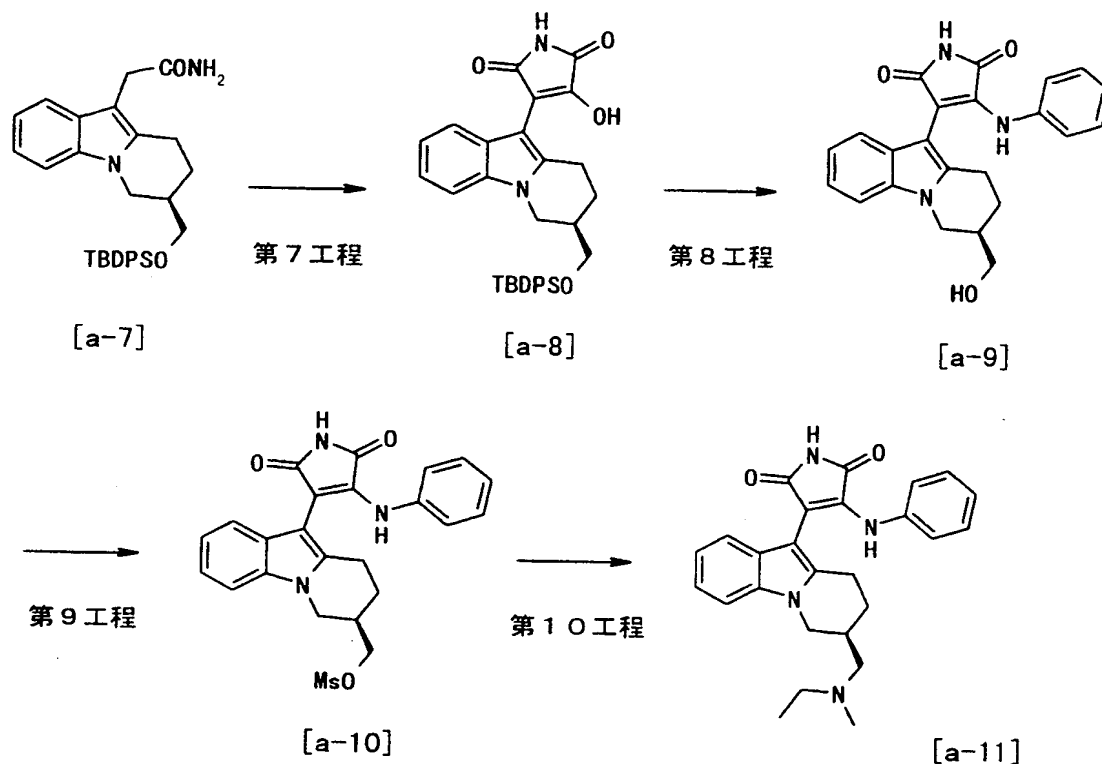
第５工程

実施例４－４０の第４工程で得られた化合物[a-5]（1.44g，2.40mmol）のクロロホルム（100mL）溶液に５０％トリフルオロ酢酸水溶液（7.5mL）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水中に注ぎ、分層後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた残渣[a-6]（crude 1.20g）は精製することなく次工程に用いた。

第６工程

実施例４－４０の第５工程で得られた化合物[a-6]（1.20g，2.40mmol 相当）のエタノール（50mL）溶液に５％パラジウム－炭素（145mg）を加え、３気圧の水

素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒をろ別後、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）で精製することにより化合物 [a-7] (1.13g, 93%収率) を無色油状物として得た。



第7工程

実施例4-40の第6工程で得られた化合物 [a-7] (1.13g, 2.28 mmol) 及び シュウ酸ジメチル (296mg, 2.51mmol) の無水THF (12mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下0℃でtert-ブトキシカリウム (537mg, 4.79mmol) を二度に分けて加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を5%硫酸水素カリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝1／3）で精製することにより、化合物 [a-8] (1.05g, 84%収率) を赤色アモルファスとして得た。

第8工程

実施例4-40の第7工程で得られた化合物 [a-8] (600mg, 1.09mmol) の酢酸

(3mL) 溶液に、アニリン (496 μ l, 5.45mmol) を加え 100℃で2時間攪拌後、室温まで冷却し、減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF (10mL) で希釈し、1Mフッ化テトラブチルアンモニウムTHF溶液 (2.2mL, 2.2mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 1/3) で精製することにより、化合物 [a-9] (364mg, 86%収率) を赤色アモルファスとして得た。

第9工程

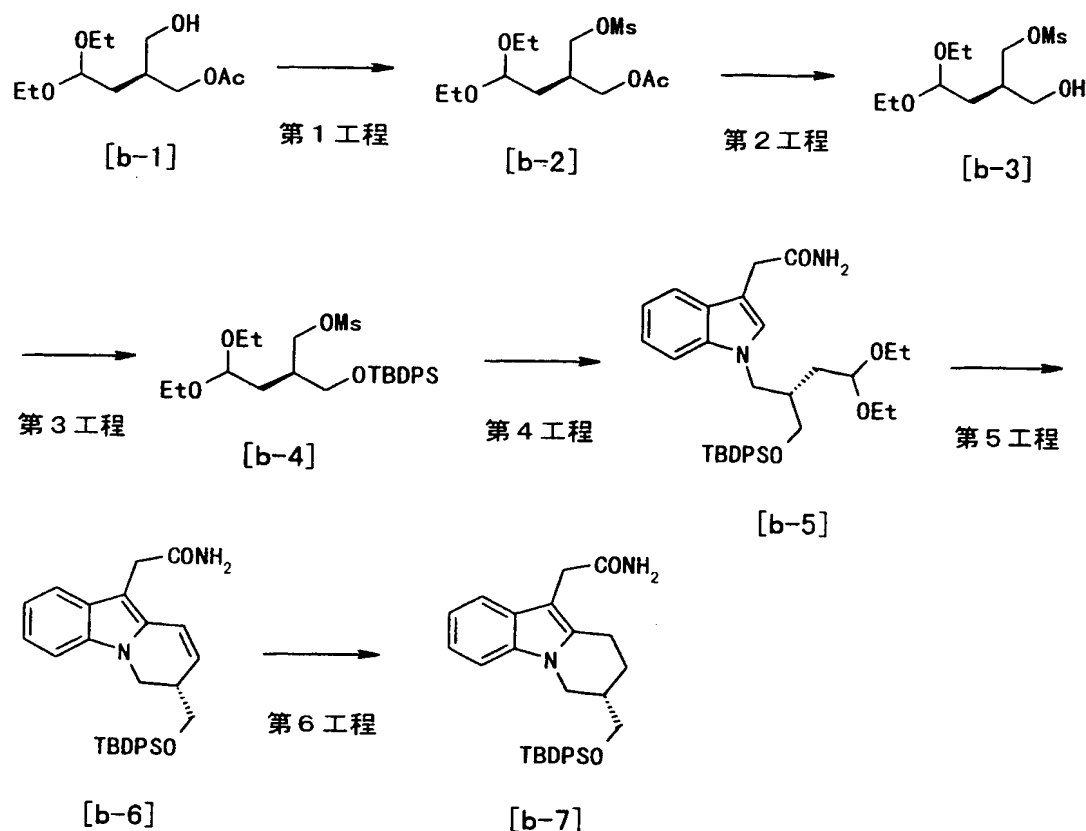
実施例4-40の第8工程で得られた化合物 [a-9] (300mg, 0.77mmol) の無水THF (5mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下0℃でピリジン (188 μ l, 2.31mmol) 及びメタンスルホン酸無水物 (270mg, 1.54mmol) を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を5%硫酸水素カリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた粗生成物 [a-10] (crude 374 mg) は精製することなく次工程に用いた。

第10工程

実施例4-40の第9工程で得られた化合物 [a-10] (50mg, 0.11mmol) のTHF (1mL) 溶液に、エチルメチルアミン (185 μ l, 2.14mmol) を加え、封管中85℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和重曹水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮後、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製することにより、化合物 [a-11] (36mg, 81%収率) を赤色アモルファスとして得た。物性値を表46に示す。

実施例4-40と同様にして実施例4-41から4-50の化合物を得た。物性値を表47から50に示す。

実施例4-51



第1工程

既知化合物 [b-1] (1.09g, 4.67mmol) の無水THF (20mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下0℃でトリエチルアミン (1.30mL, 9.34mmol) 及びメシルクロリド (398 μ l, 5.14mmol) を順次加え、0℃で25分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた粗生成物 [b-2] (crude 1.53g) は精製することなく次工程に用いた。

第2工程

実施例4-51の第1工程で得られた粗生成物 [b-2] (1.53g, 4.67mmol 相当) のジオキサン (20mL) 溶液に0℃で水 (10mL) 及び4N水酸化ナトリウム水溶液 (1.40mL, 5.60mmol) を順次加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物中に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた粗生成物 [b-3] (crude 1.31g) は精製することなく次工程に用いた。

第3工程

実施例4-51の第2工程で得られた粗生成物 [b-3] (1.31g, 4.67mmol 相当) 及びイミダゾール (636 mg, 9.34mmol) の DMF (5mL) 溶液に 0℃で *tert*-ブチルジフェニルクロシラン (1.34mL, 5.14mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和重曹水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、化合物 [b-4] (2.11g, 89%収率) を無色油状物として得た。

第4工程

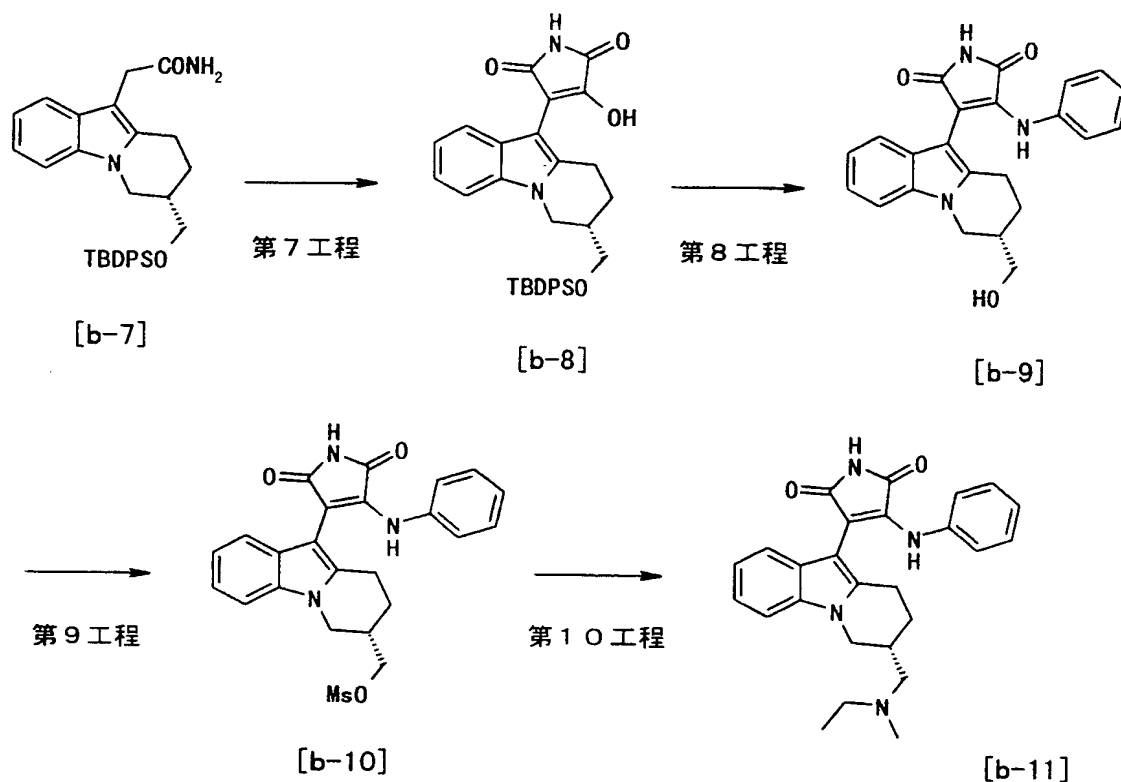
実施例4-40の第4工程と同様に、インドール-3-アセトアミド (1.08g, 6.23mmol)、無水DMF (10mL)、60%水素化ナトリウム (249mg, 6.23mmol)、実施例4-51の第3工程で得られた化合物 [b-4] (2.11g, 4.15mmol)、無水THF (5mL) 及びヨウ化ナトリウム (62mg, 0.42mmol) を用い、化合物 [b-5] (1.42g, 57%収率) を無色油状物として得た。

第5工程

実施例4-40の第5工程と同様に、実施例4-51の第4工程で得られた化合物 [b-5] (1.42g, 2.37mmol)、クロロホルム (100mL) 及び50%トリフルオロ酢酸水溶液 (7.1mL) を用い、粗生成物 [b-6] (crude 1.12g) を得た。これは精製することなく次工程に用いた。

第6工程

実施例4-40の第6工程と同様に、実施例4-51の第5工程で得られた粗生成物 [b-6] (1.12g, 2.37mmol 相当)、エタノール (50mL) 及び5%パラジウム-炭素 (100mg) を用い、化合物 [b-7] (1.12g, 96%収率) を無色油状物として得た。



第7工程

実施例4-40の第7工程と同様に、実施例4-51の第6工程で得られた化合物 [b-7] (1.12g, 2.26mmol)、シュウ酸ジメチル (294mg, 2.51mmol)、無水THF (11mL) 及び *tert*-ブトキシカリウム (533mg, 4.75mmol) を用い、化合物 [b-8] (960mg, 74%収率) を赤色アモルファスとして得た。

第8工程

実施例4-40の第8工程と同様に、実施例4-51の第7工程で得られた化合物 [b-8] (600mg, 1.09mmol)、酢酸 (3mL)、アニリン (496 μ l, 5.45mmol)、THF (10mL) 及び 1Mフッ化テトラブチルアンモニウムTHF溶液 (2.2mL, 2.2mmol) を用い、化合物 [b-9] (398mg, 94%収率) を赤色アモルファスとして得た。

第9工程

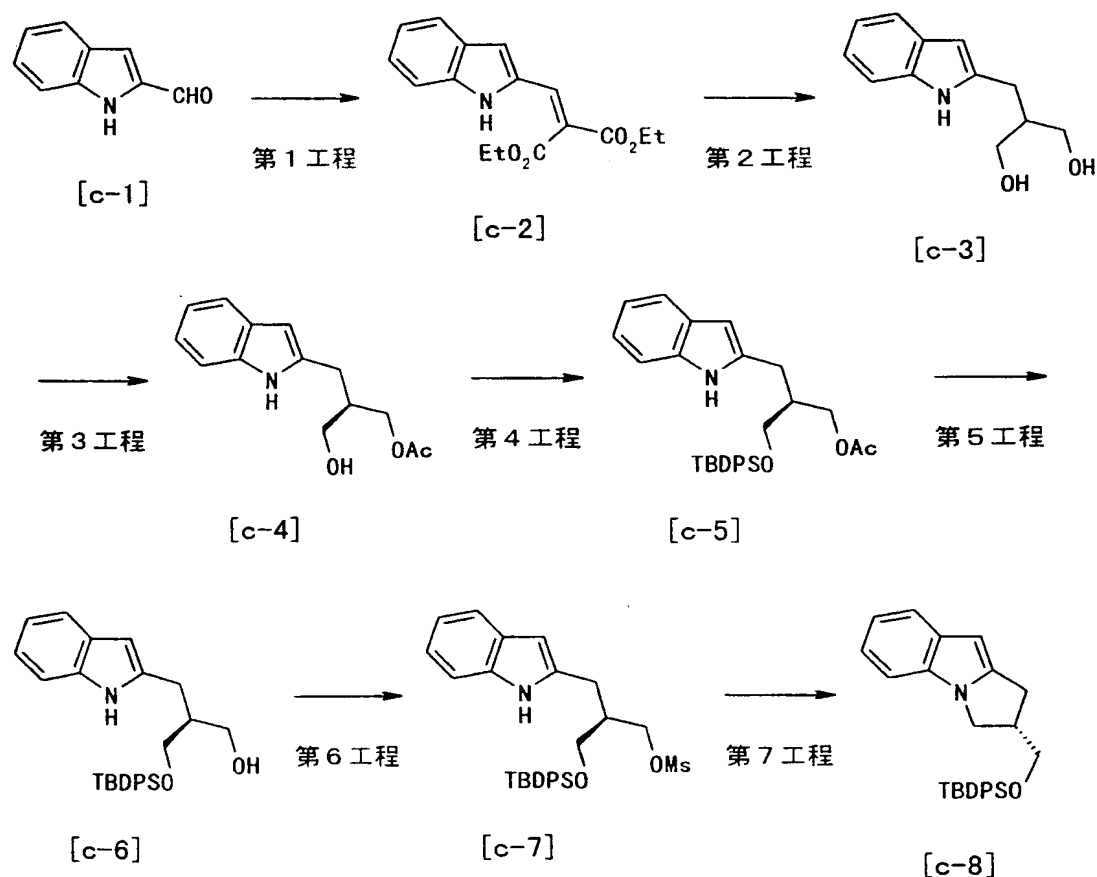
実施例4-40の第9工程と同様に、実施例4-51の第8工程で得られた化合物 [b-9] (300mg, 0.77mmol)、無水THF (5mL)、ピリジン (188 μ l, 2.31mmol) 及びメタンスルホン酸無水物 (270mg, 1.54mmol) を用い、粗生成物 [b-10] (360mg) を得た。これは精製することなく次工程に用いた。

第10工程

実施例4-40の第10工程と同様に、実施例4-51の第9工程で得られた化合物 [b-10] (50mg, 0.11mmol)、THF (1mL) 及びエチルメチルアミン (185 μ l, 2.14mmol) を用い、化合物 [b-11] (38mg, 83%収率) を赤色アモルファスとして得た。物性値を表50に示す。

実施例4-51と同様にして実施例4-52から4-55の化合物を得た。物性値を表50から51に示す。

実施例4-56



第1工程

Tetrahedron, 50, 6299, 1994又はSynthetic Communication, 17, 647, 1987記載の方法に従って合成した化合物 [c-1] (10.0g, 68.9mmol) をトルエン (150mL) に懸濁し、室温でマロン酸ジエチル (12.5mL, 82.7mmol)、ピペリジン (0.68mL, 6.89mmol)、モレキ

ユラーシーブス 4 A (10g) を加えて、アルゴン気流下、100–105℃で加熱攪拌した。3 時間後に反応混合物をろ過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルパッド（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、化合物 [c-2] (10.0g, 50%収率) を黄色結晶として得た。

第 2 工程

実施例 4 – 5 6 の第 1 工程で得られた化合物 [c-2] (0.2g, 0.7mmol) をエタノール (2.5mL) および THF (2.5mL) に溶解し、この溶液を塩化リチウム (150mg, 3.5mmol) と水素化ホウ素ナトリウム (130mg, 3.5mmol) のエタノール (2.5mL) および THF (2.5mL) 中の混合物に、0℃で滴下し、30 分間攪拌した。その後、反応溶液を 30 分間加熱還流し、反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を濃縮乾固し、粗生成物 [c-3] を得た。

第 3 工程

実施例 4 – 5 6 の第 2 工程で得られた粗生成物 [c-3] (7.2g) を酢酸ビニル (100mL) に溶解し、そこに L i p a s e P S (348mg) を加えて室温で 13 時間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮乾固し、粗生成物 [c-4] (9.72g) を得た。

第 4 工程

実施例 4 – 5 6 の第 3 工程で得られた粗生成物 [c-4] を DMF (35mL) に溶解し、そこに t e r t – ブチルジフェニルクロロシラン (8.98mL, 38.3mmol)、イミダゾール (2.61g, 38.3mmol) を加えてアルゴン気流下、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を濃縮乾固し、粗生成物 [c-5] (19.1g) を得た。

第 5 工程

実施例 4 – 5 6 の第 4 工程で得られた粗生成物 [c-5] をメタノール (70mL) に溶解し、そこに炭酸カリウム (4.81g, 34.8mmol) を加えてアルゴン気流下、室温で 40 分間攪拌した。反応液に飽和食塩水、1 M 硫酸水素カリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、有機層を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘ

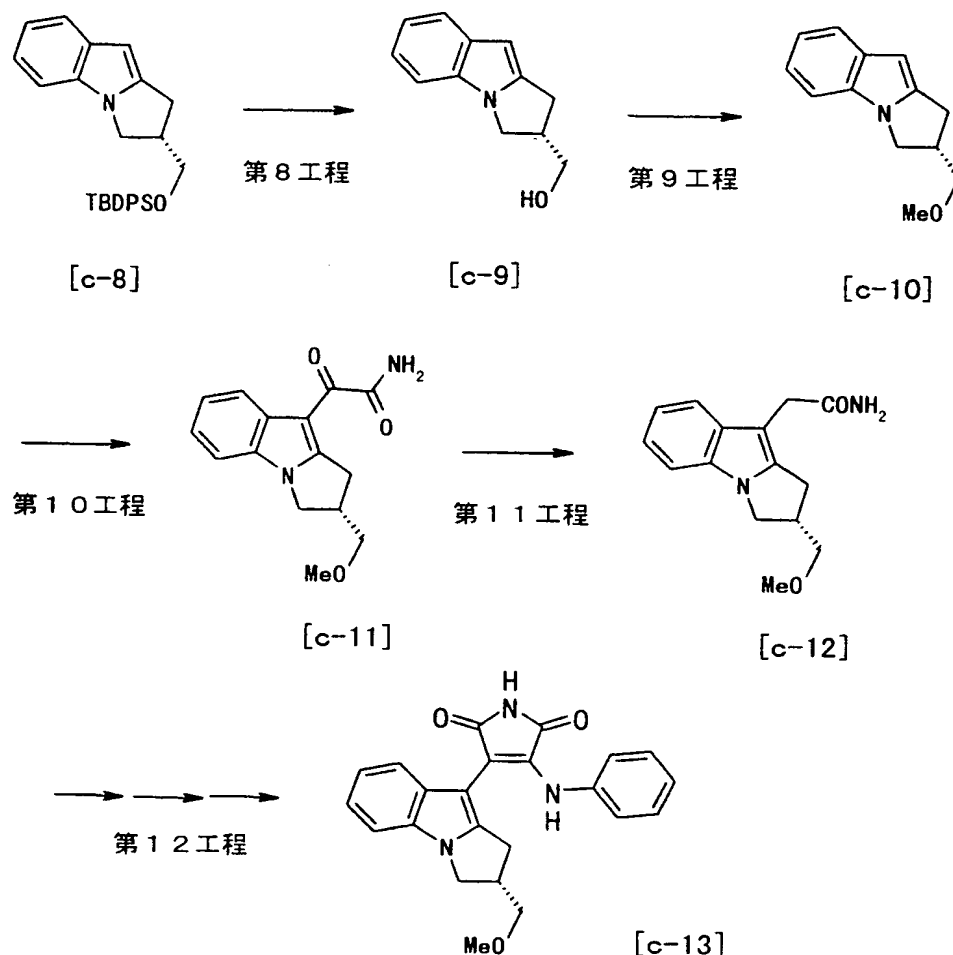
キサン／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより、化合物 [c-6] (11.6g) を得た。

第 6 工程

実施例 4－56 の第 5 工程で得られた化合物 [c-6] (11.6g, 26.1mmol) を THF (200mL) に溶解し、0℃でピリジン (6.3mL, 78.3mmol)、メタンスルホン酸無水物 (9.09g, 52.2mmol) を加えてアルゴン気流下、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を 1 M 硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、濃縮乾固し、粗生成物 [c-7] (14.1g) を黄橙色アモルファスとして得た。

第 7 工程

実施例 4－56 の第 6 工程で得られた粗生成物 [c-7] を DMF (200mL) に溶解し、0℃で水素化ナトリウム (1.15g, 28.7mmol)、ヨウ化ナトリウム (391mg, 2.61mmol) を加えてアルゴン気流下、0℃で 40 分間及び室温で 12 時間攪拌した。反応液に 1 M 硫酸水素カリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝95／5）で精製することにより、化合物 [c-8] (8.94g, 化合物 [c-6] から 80% 収率) を得た。



第8工程

実施例4-56の第7工程で得られた化合物 [c-8] (4.6g, 10.8mmol) を THF (30mL) に溶解し、1M テトラブチルアンモニウムフルオライド / THF 溶液 (22mL) を室温で加えた後、12時間撹拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製することにより化合物 [c-9] (1.36g, 67%収率) を黄色油状物として得た。

第9工程

実施例4-56の第8工程で得られた化合物 [c-9] (500mg, 2.7mmol) を THF (5mL) に溶解し、次いで氷冷下で水素化ナトリウム (130mg, 3.2mmol) を加え

た。反応混合物を室温で15分間撹拌した後、ヨウ化メチル (0.2mL, 3.2mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮乾固することにより、化合物 [c-10] (620mg) を黄色油状物として得た。これを未精製のまま次反応へ使用した。

第10工程

実施例4-56の第9工程で得られた化合物 [c-10] (620mg) を塩化メチレン (10mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.28mL, 3.2mmol) を加えた。氷冷後、塩化オキサリル (0.45mL, 3.2mmol) を加え氷冷下で30分間撹拌した。次いで反応混合物にアンモニア水 (20mL) を氷冷下で加え30分間撹拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え分層し、さらに水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮乾固することにより、化合物 [c-11] (755mg) を淡茶色アモルファスとして得た。これを未精製のまま次反応へ使用した。

第11工程

実施例4-56の第10工程で得られた化合物 [c-11] (755mg) をTHF (15mL) とエタノール (7mL) に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (505mg, 13.5mmol) を加え氷冷下で1時間撹拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮乾固した。残渣に塩化メチレン (10mL) を加え、次いで、トリエチルシラン (0.85mL, 5.4mmol)、トリフルオロ酢酸 (3mL) を加え室温で12時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え分層し、さらに水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製することにより化合物 [c-12] (590mg, 86%収率) を淡茶色アモルファスとして得た。

第12工程

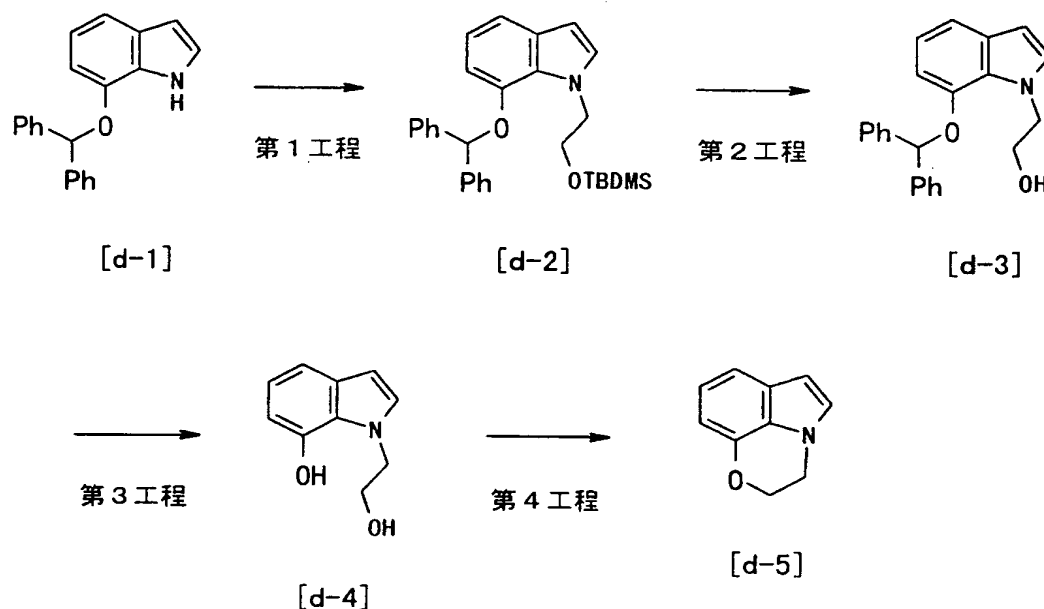
実施例4-56の第11工程で得られた化合物 [c-12] を実施例4-1の第4工程及び実施例1-1の第2工程と同様にして化合物 [c-13] を得た。物性値を

表 5 2 に示す。

実施例 4 - 5 6 と同様にして実施例 4 - 5 7 の化合物を得た。物性値を表 5 2 に示す。

実施例 4 - 5 6 の第 1 工程から第 7 工程で得られた化合物 [c-8] より、実施例 4 - 1 の第 2 工程から第 5 工程、及び実施例 4 - 2 若しくは実施例 4 - 4 0 の第 9 工程から第 1 0 工程と同様にして、実施例 4 - 5 8 から 4 - 7 1 の化合物を得た。物性値を表 5 2 から 5 7 に示す。

実施例 5 - 1



(式中、Ph はフェニル基、TBDMS は t e r t -ブチルジメチルシリル基を示す。)

第 1 工程

Synthetic Communication, 21 (5), 611-617, 1991 記載の方法と同様にして得られた化合物 [d-1] (20g) を DMF (50mL) に溶解した後、水素化ナトリウム (3.2g, 80.2mmol) の DMF (150mL) 懸濁液に氷冷下 40 分で滴下した。滴下終了後、反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、1-ブローモ-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エタン (19.2g, 80.2mmol) を加え室温でさらに 1 時間攪拌した。反応終了後、10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥

した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮乾固することにより粗生成物 [d-2] (38.7g) を淡茶色油状物として得た。

第2工程

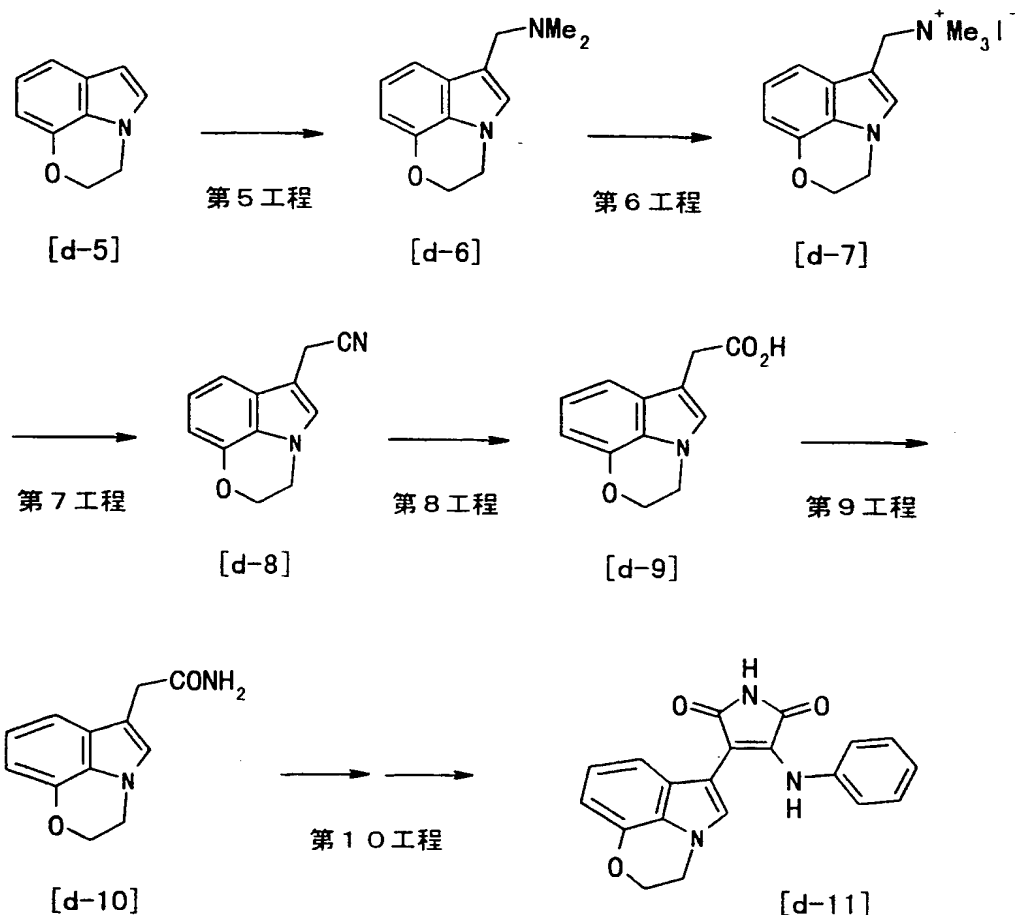
実施例5-1の第1工程で得られた粗生成物 [d-2] をTHF (100mL) に溶解し、1Mテトラブチルアンモニウムフルオライド/THF溶液 (150mL) を室温で加えた後、1時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮乾固することにより粗生成物 [d-3] (21.7g) を淡茶色油状物として得た。

第3工程

実施例5-1の第2工程で得られた粗生成物 [d-3] をメタノール (200mL) に溶解し、水酸化パラジウム (13.0g) を加えた後、水素雰囲気下 (3気圧) 室温で1時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより化合物 [d-4] (3.2g, 化合物 [d-1] から 27%収率) を淡黄色結晶として得た。

第4工程

実施例5-1の第3工程で得られた化合物 [d-4] (3.2g) をTHF (90mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (5.7g, 21.7mmol) を加え室温で30分間攪拌後、氷冷下で、アゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液を20分間で滴下した。滴下後、室温で2時間攪拌し、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) で精製することにより化合物 [d-5] (2.34g, 82%収率) を黄色油状物として得た。



第5工程

酢酸 (40mL) とエタノール (40mL) の混合溶媒に氷冷下で 40% ジメチルアミン水溶液 (4.1g, 36.0mmol) と 37% ホルマリン水溶液 (2.6mL, 36.0mmol) を加えた。次いで実施例 5-1 の第4工程で得られた化合物 [d-5] (2.3g) の酢酸 (15mL) とエタノール (15mL) との混合物中の溶液を氷冷下で加えた後、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に 40% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮乾固することにより、粗生成物 [d-6] (3.4g) を黄色油状物として得た。これは未精製のまま次反応で使用した。

第6工程

エタノール (150mL) にヨウ化メチル (95mL) を加え、次いで実施例 5-1 の第5工程で得られた粗生成物 [d-6] (3.4g) の酢酸 (150mL) 溶液を氷冷下で加えた

後、室温で5時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固することにより粗生成物 [d-7] (6.1g) を黄色アモルファスとして得た。

第7工程

実施例5-1の第6工程で得られた粗生成物 [d-7] (6.1g) をDMF (75mL) に溶解し、次いでシアン化カリウム (9.4g, 144mmol) の水 (37.5mL) 溶液を加え、1時間加熱還流した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 7/3) で精製することにより化合物 [d-8] (1.33g, 47% 収率、化合物 [d-5] より) を黄色油状物として得た。

第8工程

実施例5-1の第7工程で得られた化合物 [d-8] (1.0g) をメタノール (10mL) に溶解し、次いで40%水酸化ナトリウム水溶液 (6.0mL) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物に濃塩酸を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮乾固することにより、粗生成物 [d-9] (1.1g) を茶色油状物として得た。これは未精製のまま次反応で使用した。

第9工程

実施例5-1の第8工程で得られた粗生成物 [d-9] (1.1g) を塩化メチレン (20mL) に溶解し、氷冷下で塩化オキサリル (0.8mL, 9.2mmol) を加え、氷冷下で1時間撹拌した。次いでアンモニア水 (30mL) を氷冷下で加え30分間撹拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮乾固することにより、化合物 [d-10] (850mg, 85% 収率) を茶色アモルファスとして得た。

第10工程

実施例5-1の第9工程で得られた化合物 [d-10] を実施例4-1の第4工程及び実施例1-1の第2工程と同様にして化合物 [d-11] を得た。物性値を表57に示す。

表 1

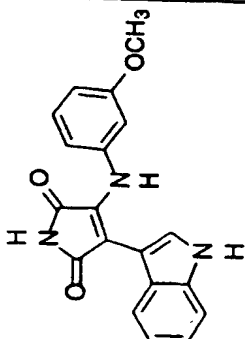
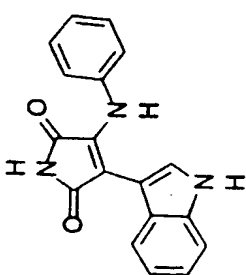
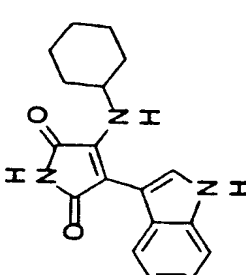
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
1-1	 黄色結晶	240~ 242°C	DMSO-d ₆ 300MHz 3.07 (s, 3H) 6.14 (s, 1H) 6.23 (d, 1H, J=8.1Hz) 6.52 (d, 1H, J=9.2Hz) 6.76-6.85 (m, 2H) 6.94-7.03 (m, 2H) 7.28 (d, 1H, J=8.1Hz) 7.35 (d, 1H, J=7.9Hz) 9.08 (s, 1H) 10.68 (s, 1H) 11.25 (s, 1H)		FAB+ 334 [M+H] (100)	
1-2	 アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 6.64-6.95 (m, 6H) 7.22 (d, 2H, J=8.1 Hz) 7.32 (d, 2H, J=8.0 Hz) 9.04 (s, 1H) 10.60 (s, 1H) 11.16 (brs, 1H)	KBr 3425 3232 1770 1687 1652 1594 1547 1372 746 698	FAB+ 304 [M+H+] (100)	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂
1-3	 アモルファス		CDCl ₃ 300MHz 0.77-0.82 (m, 2H) 0.96-1.12 (m, 3H) 1.38 (m, 1H) 1.48-1.53 (m, 2H) 1.70-1.73 (m, 2H) 3.42 (m, 1H) 5.15 (brd, 1H, J=9.2 Hz) 7.11-7.24 (m, 4H) 7.38 (d, 1H, J=8.0 Hz) 7.49 (d, 1H, J=7.8 Hz) 8.39 (brs, 1H)	KBr 3332 2930 2854 1759 1705 1652 1615 1547 1361 743	FAB+ 309 [M+] (40)	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂

表 2

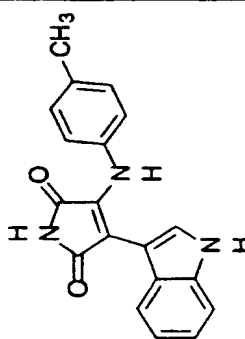
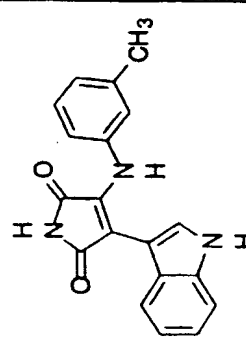
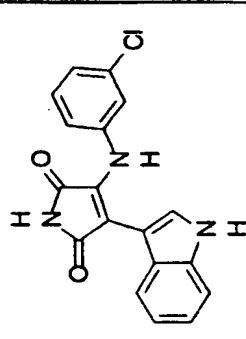
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
1-4	 橙色結晶	231~ 233℃	DMSO-d ₆ -300MHz 2.05 (s, 3H) 6.60-6.68 (m, 4H) 6.82 (t, J=4.8Hz, 1H) 6.88 (d, J=2.6Hz, 1H) 6.99 (t, J=7.0Hz, 1H) 7.27 (d, J=8.1Hz, 1H) 7.39 (d, J=8.1Hz, 1H) 9.00 (s, 1H) 10.59 (s, 1H) 11.15 (s, 1H)		FAB+ 317 [M+] (90)	
1-5	 橙色結晶	229~ 230℃	DMSO-d ₆ -300MHz 1.70 (s, 3H) 6.37 (s, 1H) 6.49 (d, J=7.4Hz, 1H) 6.65 (d, J=8.7Hz, 1H) 6.75-6.85 (m, 2H) 6.89 (d, J=2.6Hz, 1H) 6.99 (t, J=7.1Hz, 1H) 7.26-7.35 (m, 2H) 9.06 (s, 1H)		FAB+ 317 [M+] (90)	
1-6	 橙色結晶	230~ 234℃	DMSO-d ₆ -300MHz 6.55-6.87 (m, 5H) 6.98 (t, J=8.1Hz, 1H) 7.20 (d, J=2.6Hz, 1H) 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H) 9.23 (s, 1H) 10.71 (s, 1H) 11.33 (s, 1H)		FAB+ 337 [M+] (90)	

表 3

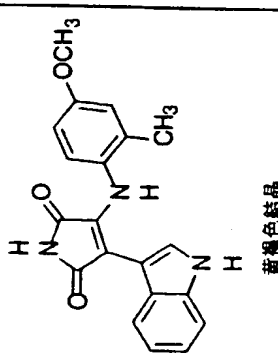
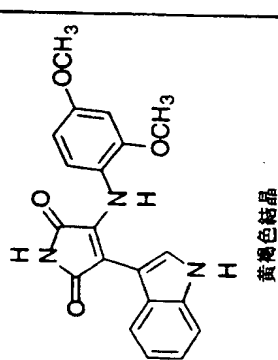
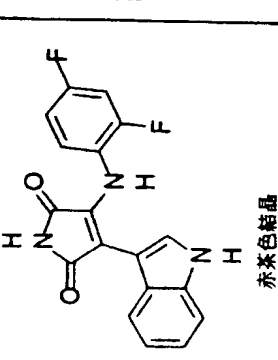
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
1-7	 黄褐色結晶	196~ 202℃	DMSO-d ₆ , 300MHz 2.06 (s, 3H) 3.55 (s, 3H) 6.21 (dd, 1H, J=2.6, 8.6 Hz) 6.39 (d, 1H, J=2.6 Hz) 6.45 (d, 1H, J=2.6 Hz) 6.56 (d, 1H, J=8.7 Hz) 6.84 (t, 1H, J=7.5 Hz) 6.96 (t, 1H, J=7.5 Hz) 7.19 (d, 1H, J=8.1 Hz) 7.33 (d, 1H, J=7.8 Hz) 8.43 (s, 1H) 10.47 (s, 1H)		FAB+ 347 [M+] (100)	
1-8	 黄褐色結晶	215~ 220℃	DMSO-d ₆ , 300MHz 2.41 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 6.04 (dd, 1H, J=2.6, 8.6 Hz) 6.20 (d, 1H, J=2.6 Hz) 6.53 (d, 1H, J=8.6 Hz) 6.57 (d, 1H, J=2.6 Hz) 6.85 (t, 1H, J=7.0 Hz) 6.99 (t, 1H, J=7.1 Hz) 7.25 (d, 1H, J=8.1 Hz) 7.35 (d, 1H, J=8.0 Hz) 8.01 (s, 1H) 10.48 (s, 1H)		FAB+ 363 [M+] (75)	
1-9	 赤茶色結晶	190~ 194℃	DMSO-d ₆ , 300MHz 6.85 (br, 1H, J=8.6 Hz) 6.78-6.89 (m, 3H) 6.91 (d, 1H, J=2.6 Hz) 6.96 (t, 1H, J=10.2 Hz) 7.24 (d, 1H, J=8.1 Hz) 7.30 (d, 1H, J=7.9 Hz) 8.77 (s, 1H)		FAB+ 339 [M+] (100)	

表 4

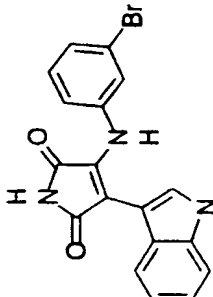
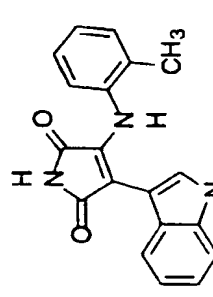
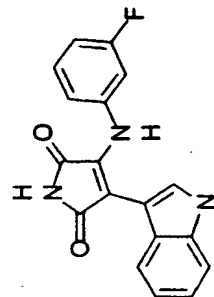
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
1-10	 橙色結晶	220~ 222℃	DMSO-d6 300MHz 6.77-6.81 (m, 4H) 6.86 (s, 1H) 6.98 (t, J=7.7Hz, 1H) 7.19 (d, J=2.6Hz, 1H) 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H) 9.22 (s, 1H) 10.71 (s, 1H) 11.34 (s, 1H)		FAB+ 381 [M+] (30)	
1-11	 オレンジ色結晶	223~ 226℃	DMSO-d6 300MHz 2.14 (s, 3H) 6.58 (m, 3H) 6.69-6.98 (m, 4H) 7.17 (d, 1H, J=8.0Hz) 7.31 (d, 1H, J=7.7Hz) 8.36 (s, 1H) 10.52 (brs, 1H) 10.92 (s, 1H)		FAB+ 318 [M+H+] (100)	
1-12	 橙色結晶	237~ 239℃	DMSO-d6 300MHz 6.42-6.49 (m, 2H) 6.60 (d, J=8.1Hz, 1H) 6.76-6.90 (m, 2H) 6.97 (t, J=7.7Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.2Hz, 1H) 7.29 (t, J=7.7Hz, 1H) 9.23 (s, 1H) 10.71 (s, 1H) 11.33 (s, 1H)		FAB+ 321 [M+] (100)	

表 5

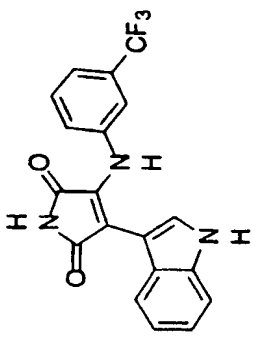
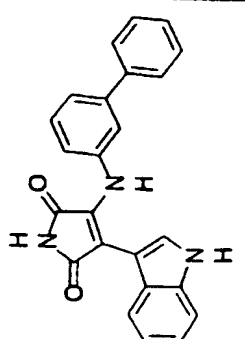
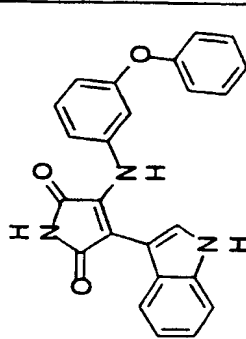
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
1-13	 アモルファス		CD3OD-300MHz 6.74 (t, 1H, J=8.0 Hz) 6.89-7.02 (m, 5H) 7.19 (s, 1H) 7.23 (d, 1H, J=8.1 Hz) 7.26 (d, 1H, J=8.0 Hz)	KBr 3486 3282 1765 1709 1654 1526 1456 1369 1334 1121	FAB+ 372 [M+] (90)	C19H12F3N3O2
1-14	 アモルファス		DMSO-d6-300MHz 6.67 (s, 1H) 6.73 (d, 2H, J=6.9 Hz) 6.86 (t, 1H, J=7.3 Hz) 6.88-7.23 (m, 8H) 7.24 (d, 1H, J=8.1 Hz) 7.45 (d, 1H, J=8.0 Hz) 9.18 (s, 1H) 10.88 (s, 1H) 11.27 (brs, 1H)	KBr 3420 3282 1769 1688 1652 1549 1422 1368 755 698	FAB+ 379 [M+] (100)	C24H17N3O2
1-15	 茶色アモルファス		DMSO-d6-300MHz 6.27 (d, 1H, J=7.7 Hz) 6.33 (m, 1H) 6.46 (d, 2H, J=7.4 Hz) 6.62 (d, 1H, J=9.9 Hz) 6.75-6.89 (m, 2H) 7.03 (m, 2H) 7.16 (d, 2H, J=2.6 Hz) 7.20-7.35 (m, 4H) 9.15 (s, 1H) 10.66 (s, 1H) 11.31 (brs, 1H)		FAB+ 395 [M+] (100)	

表 6

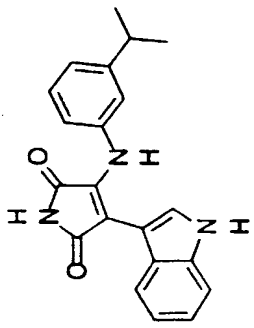
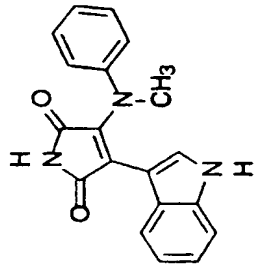
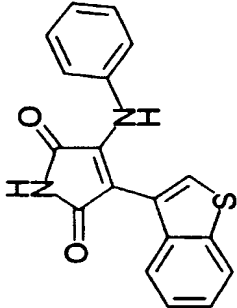
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
1-16	 黄色結晶	186~ 189℃	DMSO-d ₆ -300MHz 0.64 (d, 6H, J=6.9Hz) 2.25 (m, 1H) 6.32 (s, 1H) 6.54 (d, 1H, J=6.9Hz) 6.75 (t, 1H, J=7.5Hz) 6.81-6.99 (m, 4H) 7.23 (d, 1H, J=8.1Hz) 7.30 (d, 1H, J=8.1Hz) 9.03 (s, 1H) 10.63 (s, 1H) 11.19 (s, 1H)		FAB+ 346 [M+H+] (100)	
1-17	 紫色結晶	243~ 246℃	DMSO-d ₆ -300MHz 3.08 (s, 3H) 6.83-6.92 (m, 2H) 6.99 (d, 2H, J=7.8Hz) 7.07 (t, 1H, J=7.2Hz) 7.15-7.25 (m, 3H) 7.39 (d, 1H, J=8.0Hz) 7.68 (d, 1H, J=2.8Hz) 10.69 (s, 1H) 11.67 (s, 1H)		FAB+ 318 [M+H+] (100)	
1-18	 黄色結晶	192~ 194℃	DMSO-d ₆ -300MHz 6.65-6.83 (m, 5H) 7.19-7.28 (m, 3H) 7.51 (m, 1H) 7.83 (m, 1H) 9.54 (s, 1H) 10.82 (s, 1H)		FAB+ 321 [M+H+] (100)	

表 7

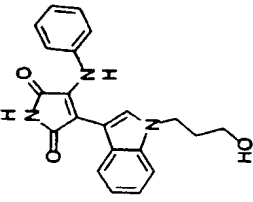
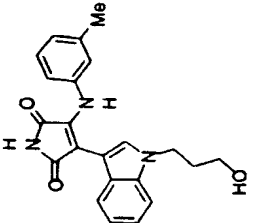
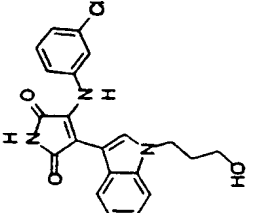
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-1	 アモルファス		CDCl ₃ 300MHz 1.59-1.63 (m, 2H) 3.22 (t, 2H, J=6.1 Hz) 3.90 (t, 2H, J=6.8 Hz) 6.48-6.68 (m, 7H) 6.83 (t, 1H, J=7.1 Hz) 7.08 (d, 1H, J=8.3 Hz) 7.21 (t, 2H, J=7.9 Hz)	KBr 3291 3050 1761 1703 1650 1595 1530 1355 741	FAB+ 362 [M+] (100)	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃
2-2	 アモルファス		CDCl ₃ 300MHz 1.84 (s, 3H) 1.87-1.94 (m, 2H) 3.48 (t, 2H, J=5.9 Hz) 4.14 (t, 2H, J=6.7 Hz) 6.44 (brs, 1H) 6.54 (d, 1H, J=7.9 Hz) 6.61 (d, 1H, J=7.5 Hz) 6.81-6.87 (m, 2H) 6.96 (t, 1H, J=7.1 Hz) 7.08 (brs, 1H) 7.12 (t, 1H, J=7.1 Hz) 7.26 (d, 1H, J=8.2 Hz)	KBr 3429 1763 1703 1648 1535 1354 740	FAB+ 375 [M+] (40)	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃
2-3	 アモルファス		CDCl ₃ 300MHz 1.98-2.05 (m, 2H) 3.58-3.60 (m, 2H) 4.26 (t, 2H, J=6.6 Hz) 6.63-6.71 (m, 2H) 6.74 (d, 1H, J=8.0 Hz) 6.86 (d, 1H, J=7.0 Hz) 6.92 (d, 1H, J=8.4 Hz) 7.05 (brs, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.27-7.38 (m, 3H)	KBr 3428 1761 1705 1651 1594 1525 1355 742	FAB+ 395 [M+] (20)	C ₁₀ H ₁₁ N ₁₂

表 8

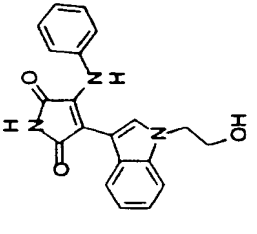
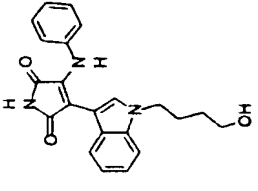
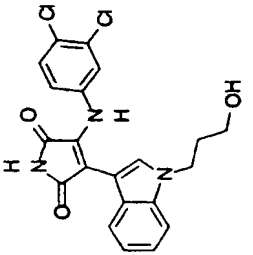
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-4	 オレンジ色結晶	185~ 188℃	CDCl ₃ 300MHz 3.71 (t, 2H, J=5.1Hz) 4.07 (t, 2H, J=5.1Hz) 6.62-6.72 (m, 3H) 6.81-7.20 (m, 6H) 7.23 (d, 1H, J=7.7Hz) 7.41 (brs, 1H) 7.59 (d, 1H, J=8.0Hz)		FAB+ 347 [M+] (100)	
2-5	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.27-1.34 (m, 2H) 1.56-1.61 (m, 2H) 3.33-3.39 (m, 2H) 4.04 (t, J=6.9Hz, 2H) 4.41 (t, J=5.1Hz, 1H) 6.66-6.73 (m, 3H) 6.81-6.86 (m, 3H) 6.96 (s, 1H) 7.02 (t, J=6.9Hz, 1H) 7.33-7.37 (m, 2H) 9.11 (s, 1H) 10.64 (s, 1H)		FAB+ 376 [M+H+] (30)	
2-6	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.77 (quint, J=6.6Hz, 2H) 3.35 (m, 2H) 4.18 (t, J=6.6Hz, 2H) 4.60 (t, J=4.8Hz, 1H) 6.73 (d, J=2.6Hz, 1H) 6.81-6.86 (m, 2H) 7.02-7.10 (m, 2H) 7.24-7.27 (m, 2H) 7.39 (d, J=8.1Hz, 1H) 9.38 (s, 1H) 10.75 (s, 1H)		FAB+ 430 [M+H+] (100)	

表 9

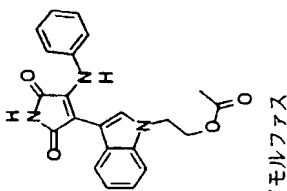
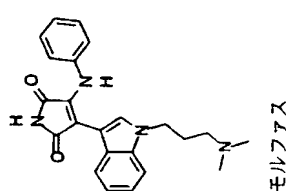
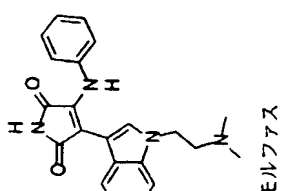
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-7	 アモルファス		CDCl ₃ , 300MHz 2.02 (s, 3H) 4.24 (brs, 4H) 6.70 (d, 2H, J=7.7Hz) 6.80-7.02 (m, 2H) 7.14 (m, 2H) 7.25 (d, 1H, J=8.0Hz) 7.40 (brs, 1H) 7.48 (d, 1H, J=8.0Hz)		FAB+ 389 [M+] (100)	
2-8	 アモルファス		CDCl ₃ , 300MHz 1.79-1.88 (m, 2H) 2.19-2.23 (m, 2H) 2.21 (s, 6H) 4.07 (t, 2H, J=7.0 Hz) 6.68 (d, 2H, J=7.6 Hz) 6.78 (t, 1H, J=7.3 Hz) 6.88-6.96 (m, 4H) 7.08 (s, 1H) 7.11 (d, 1H, J=8.0 Hz) 7.26 (d, 1H, J=8.1 Hz) 7.49 (d, 1H, J=8.0 Hz)	KBr 3327 2947 1754 1703 1651 1596 1532 1447 1349 741	FAB+ 389 [M+H+] (10)	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂
2-9	 アモルファス		CDCl ₃ , 300MHz 2.28 (s, 6H) 2.53 (t, 2H, J=7.3Hz) 4.10 (t, 2H, J=7.3Hz) 6.81-7.02 (m, 5H) 7.10-7.19 (m, 2H) 7.25 (d, 1H, J=8.0Hz) 7.55 (d, 1H, J=8.0Hz) 7.60 (brs, 1H)		FAB+ 375 [M+H+] (30)	

表 10

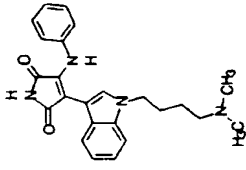
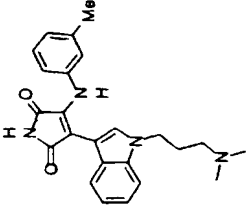
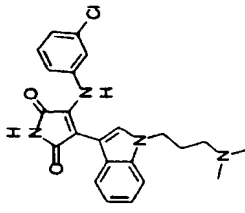
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-10	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.28 (m, 2H) 1.56 (m, 2H) 2.08 (s, 6H) 2.16 (t, J=7.0 Hz, 2H) 4.04 (t, J=7.0 Hz, 2H) 6.68-6.73 (m, 3H) 6.80-6.85 (m, 2H) 6.97-7.04 (m, 2H) 7.33-7.37 (m, 2H) 9.12 (s, 1H) 10.64 (s, 1H)		FAB+ 403 [M+H+] (100)	
2-11	 橙色結晶	198 ~ 200 °C	CDCl ₃ 300MHz 1.83 (s, 3H) 1.83-1.89 (m, 2H) 2.21-2.25 (m, 2H) 2.22 (s, 6H) 4.07 (t, 2H, J=6.9 Hz) 6.42 (brs, 1H) 6.54 (d, 1H, J=7.8 Hz) 6.60 (d, 1H, J=7.5 Hz) 6.82 (d, 1H, J=8.1 Hz) 6.87 (s, 1H) 6.94 (t, 1H, J=7.5 Hz) 7.05 (s, 1H)	KBr 3319 2947 1751 1706 1651 1531 1341 1212 740	FAB+ 403 [M+H+] (100)	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂
2-12	 橙色結晶	244 ~ 246 °C	DMSO-d ₆ 300MHz 1.70-1.75 (m, 2H) 2.08-2.13 (m, 2H) 2.11 (s, 6H) 4.12 (t, 2H, J=7.0 Hz) 6.64-6.67 (m, 2H) 6.74 (d, 1H, J=8.0 Hz) 6.81 (d, 1H, J=7.0 Hz) 6.84 (d, 1H, J=8.4 Hz) 7.04 (t, 1H, J=8.1 Hz) 7.16 (s, 1H) 7.30 (d, 1H, J=8.1 Hz) 6.37 (d, 1H, J=8.4 Hz)		FAB+ 423 [M+H+] (30)	C ₂₃ H ₂₃ Cl N ₄ O ₂

表 11

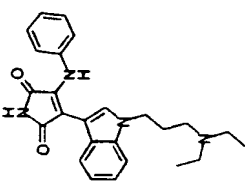
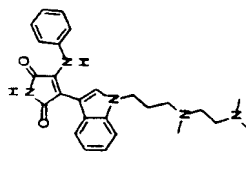
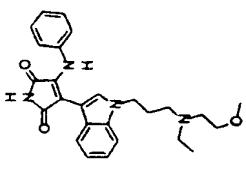
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-13	 アモルファス		CDCl ₃ :300MHz 1.03 (t, 6H, J=7.2 Hz) 1.80-2.00 (m, 2H) 2.43 (t, 2H, J=6.9 Hz) 2.56 (q, 4H, J=7.2 Hz) 4.06 (t, 2H, J=6.8 Hz) 6.69 (d, 2H, J=8.3 Hz) 6.80 (m, 1H) 6.90-7.00 (m, 4H) 7.08-7.15 (m, 2H) 7.25 (d, 1H, J=8.5 Hz) 7.48 (d, 1H, J=8.1 Hz)	KBr 3309 2969 1761 1707 1653 1596 1529 1350 740 694	FAB+ 417 [M+H+] (100)	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂
2-14	 アモルファス		CDCl ₃ :300MHz 1.83 (quint, 2H, J=6.9 Hz) 2.21 (s, 3H) 2.26 (s, 6H) 2.30 (t, 2H, J=6.9 Hz) 2.41-2.48 (m, 4H) 4.05 (t, 2H, J=6.9 Hz) 6.67 (d, 2H, J=7.5 Hz) 6.80 (t, 1H, J=7.2 Hz) 6.87-6.95 (m, 4H) 7.07 (s, 1H) 7.11 (d, 1H, J=7.5 Hz) 7.25 (d, 1H, J=8.1 Hz)	KBr 3306 2945 1755 1708 1653 1595 1529 1446 1351 739	FAB+ 446 [M+H+] (30)	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂
2-15	 アモルファス		CDCl ₃ :300MHz 1.01 (t, 3H, J=7.3 Hz) 1.82 (quint, 2H, J=6.9 Hz) 2.44 (t, 2H, J=6.9 Hz) 2.55 (q, 2H, J=7.3 Hz) 2.62 (t, 2H, J=5.9 Hz) 3.44 (t, 2H, J=5.9 Hz) 4.05 (t, 2H, J=6.9 Hz) 6.68 (d, 2H, J=7.5 Hz) 6.80 (t, 1H, J=7.2 Hz) 6.87-6.95 (m, 4H) 7.07 (s, 1H) 7.11 (d, 1H, J=7.5 Hz)	KBr 3302 2930 1761 1708 1652 1595 1530 1391 1352 740	FAB+ 447 [M+H+] (20)	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃

表 12

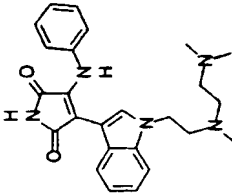
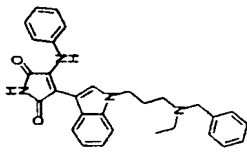
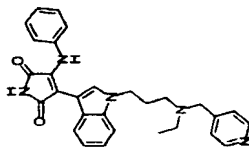
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-16	 <p>アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300MHz 2.28 (s, 6H) 2.31 (s, 3H) 2.43-2.52 (m, 2H) 2.59-2.72 (m, 4H) 4.11 (t, 2H, J=6.3Hz) 6.69 (d, 2H, J=7.3Hz) 6.80-6.98 (m, 5H) 7.13 (m, 2H) 7.25 (d, 1H, J=7.7Hz) 7.49 (d, 1H, J=7.7Hz)		FAB+ 432 [M+H+] (50)	
2-17	 <p>アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300MHz 1.04 (t, 3H, J=7.1 Hz) 1.73-1.88 (m, 2H) 2.40 (t, 2H, J=6.5 Hz) 2.51 (q, 2H, J=7.1 Hz) 3.54 (s, 2H) 4.00 (t, 2H, J=7.1 Hz) 6.65 (d, 2H, J=7.7 Hz) 6.71 (s, 1H) 6.79 (m, 1H) 6.83-6.95 (m, 3H) 7.05-7.10 (m, 2H) 7.20 (d, 2H, J=8.2Hz)	KBr 3308 2965 1762 1706 1651 1595 1527 1354 739 696	FAB+ 479 [M+H+] (100)	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₂
2-18	 <p>アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300MHz 1.04 (t, 3H, J=7.1 Hz) 1.83 (quilt, 2H, J=) 2.42 (t, 2H, J=6.5 Hz) 2.53 (q, 2H, J=7.1 Hz) 3.55 (s, 2H) 4.03 (t, 2H, J=6.5 Hz) 6.71 (d, 2H, J=7.7 Hz) 6.78-6.83 (m, 2H) 6.89-6.98 (m, 3H) 7.10-7.27 (m, 5H) 7.38 (brs, 1H) 7.51 (d, 1H, J=8.0 Hz)	8.54 (d, 2H, J=5.9 Hz)	FAB+ 480 [M+H+] (30)	C ₂₉ H ₂₉ N ₅ O ₂

表 13

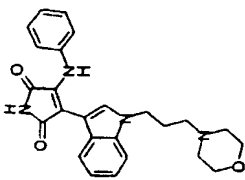
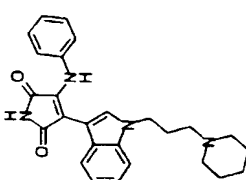
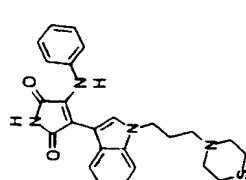
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-19	 <p>アモルファス</p>		CDCl ₃ 300MHz 1.83 (quint, 2H, J=6.6 Hz) 2.20 (t, 2H, J=6.6 Hz) 2.32-2.44 (m, 4H) 3.68-3.77 (m, 4H) 4.09 (t, 2H, J=6.6 Hz) 6.69 (d, 2H, J=8.3 Hz) 6.80 (m, 1H) 6.90-7.00 (m, 4H) 7.08-7.15 (m, 2H) 7.25 (d, 1H, J=8.5 Hz) 7.39 (brs, 1H) 7.48 (d, 1H, J=8.1 Hz)	KBr 3292 2591 1762 1709 1651 1595 1531 1353 1116 741	FAB+ 431 [M+H+] (30)	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃
2-20	 <p>アモルファス</p>		CDCl ₃ 300MHz 1.40-1.48 (m, 2H) 1.52-1.68 (m, 3H) 1.72-1.93 (m, 3H) 2.23 (t, 2H, J=6.9 Hz) 2.36 (brs, 4H) 4.07 (t, 2H, J=6.9 Hz) 6.69 (d, 2H, J=8.3 Hz) 6.80 (m, 1H) 6.90-7.00 (m, 4H) 7.08-7.15 (m, 2H) 7.25 (d, 1H, J=8.5 Hz) 7.48 (d, 1H, J=8.1 Hz)	KBr 3304 2934 1707 1651 1595 1529 1446 1351 740 694	FAB+ 429 [M+H+] (16)	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂
2-21	 <p>橙色アモルファス</p>		DMSO-d ₆ 300MHz 1.67 (quint, J=6.6Hz, 2H) 2.11 (t, J=6.6Hz, 2H) 2.49-2.60 (m, 8H) 4.05 (t, J=6.6Hz, 2H) 6.68-6.73 (m, 3H) 6.81-6.86 (m, 3H) 6.93 (s, 1H) 7.02 (t, J=8.1Hz, 1H) 7.34-7.39 (m, 2H) 9.12 (s, 1H) 10.64 (s, 1H)		FAB+ 447 [M+H+] (100)	

表 14

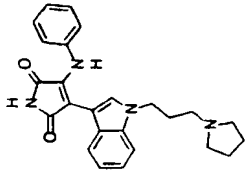
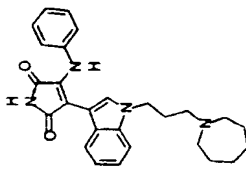
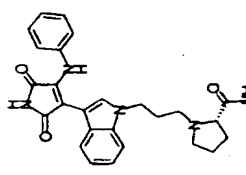
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-22	 アモルファス		CDCl ₃ 300MHz 1.81 (brs, 4H) 1.92 (m, 2H) 2.40 (t, 2H, J=7.1Hz) 2.52 (brs, 4H) 4.09 (t, 2H, J=7.0Hz) 6.68 (d, 2H, J=7.5Hz) 6.80 (t, 1H, J=7.3Hz) 6.85-6.96 (m, 3H) 7.04-7.15 (m, 2H) 7.25 (d, 2H, J=8.0Hz) 7.48 (d, 2H, J=8.0Hz)		FAB+ 415 [M+H+] (100)	
2-23	 アモルファス		CDCl ₃ 300MHz 1.63 (brs, 8H) 1.68-1.91 (m, 2H) 2.38 (t, 2H, J=6.8Hz) 2.59 (m, 4H) 4.08 (t, 2H, J=7.0Hz) 6.68 (t, 2H, J=7.3Hz) 6.76-6.84 (m, 1H) 6.85-6.98 (m, 4H) 7.08 (m, 2H) 7.26 (d, 1H, J=8.3Hz) 7.49 (d, 1H, J=8.1Hz)		FAB+ 443 [M+H+] (100)	
2-24	 アモルファス		CDCl ₃ 300MHz 1.77-1.98 (m, 5H) 2.11-2.33 (m, 3H) 2.40 (m, 1H) 2.59 (m, 1H) 2.97 (m, 1H) 3.15 (m, 1H) 4.00-4.10 (m, 2H) 5.52 (m, 1H) 6.69 (d, 2H, J=8.3 Hz) 6.75-6.83 (m, 2H) 6.89-6.98 (m, 3H) 7.08-7.21 (m, 3H)	KBr 3308 2963 1760 1709 1656 1595 1530 1354 742 694	FAB+ 458 [M+H+] (20)	C26H27N5O3

表 15

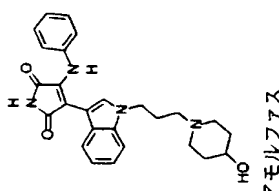
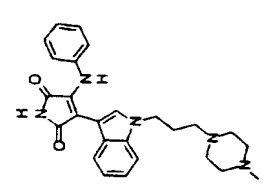
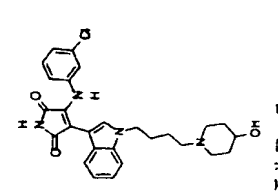
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-25	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.42 (brn, 2H) 1.88 (brn, 4H) 1.92 (brn, 2H) 2.07 (brn, J=6.6Hz, 2H) 2.58 (brn, 2H) 3.42 (brn, 1H) 4.05 (t, J=6.6Hz, 2H) 4.51 (d, J=4.0Hz, 1H) 6.65-6.85 (m, 6H) 6.92 (s, 1H) 7.02 (t, J=7.7Hz, 1H) 7.34-7.38 (m, 2H)		FAB+ 445 [M+H+] (100)	
2-26	 アモルファス		CDCl ₃ 300MHz 1.83 (quint, 2H, J=6.8Hz) 2.24 (t, 2H, J=6.8Hz) 2.32 (s, 3H) 2.46 (brn, 8H) 4.06 (t, 2H, J=6.8Hz) 6.68 (d, 2H, J=7.6Hz) 6.78 (t, 1H, J=7.3Hz) 6.83-6.96 (m, 4H) 7.08 (t, 1H, J=8.0Hz) 7.13 (s, 1H) 7.26 (d, 1H, J=8.2Hz) 7.49 (d, 1H, J=8.0Hz)		FAB+ 444 [M+H+] (100)	
2-27	 橙色アモルファス		CDCl ₃ 300MHz 1.51-1.66 (4H, m) 1.74-1.92 (4H, m) 2.13 (2H, J=9.7Hz) 2.35 (2H, J=7.5Hz) 2.77 (2H, brn) 3.70 (1H, m) 4.08 (2H, J=7.0Hz) 6.60-6.88 (5H, m) 7.15-7.33 (4H, m)	KBr 3424 2930 1708 1654 1594 1524 1470 1351 740	FAB+ 400 [M+] (100)	C ₂₇ H ₂₉ Cl N ₄ O ₃

表 16

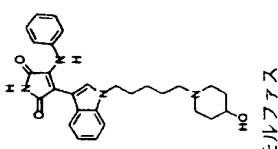
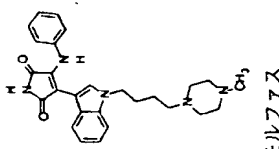
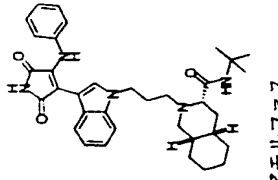
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-28	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.14 (bs, 2H) 1.33-1.39 (brm, 4H) 1.55 (brm, 2H) 1.66 (brm, 2H) 1.94 (brm, 2H) 2.17 (brm, 2H) 2.64 (brm, 2H) 3.40 (brm, 1H) 4.02 (t, J=7.0Hz, 2H) 4.48 (d, J=6.7Hz, 1H) 6.65-6.73 (m, 3H) 6.83 (t, J=7.7Hz, 3H)		FAB+ 473 [M+H+] (100)	
2-29	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.25 (m, 1H) 1.57 (m, 1H) 2.13 (s, 3H) 2.20-2.29 (m, 8H) 4.04 (t, J=6.9Hz, 2H) 6.67-6.83 (m, 6H) 6.97-7.01 (m, 2H) 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H) 9.14 (s, 1H) 10.65 (s, 1H)		FAB+ 458 [M+H+] (100)	
2-30	 アモルファス		CDCl ₃ 300MHz 1.34 (s, 9H) 1.25-1.47 (m, 3H) 1.52-1.75 (m, 5H) 1.76-1.91 (m, 6H) 2.01-2.08 (m, 2H) 2.48-2.62 (m, 2H) 2.82 (dd, 1H, J=2.2, 11.3 Hz) 3.88 (m, 1H) 4.06 (m, 1H) 6.27 (s, 1H) 6.67 (d, 2H, J=7.7 Hz) 6.73 (s, 1H)	KBr 3310 2925 1764 1713 1655 1597 1522 1448 1362 739	FAB+ 582 [M+H+] (20)	C ₃₅ H ₄₃ N ₅ O ₃

表 17

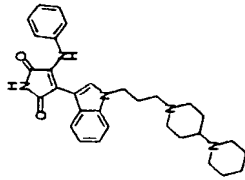
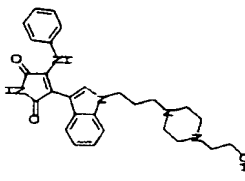
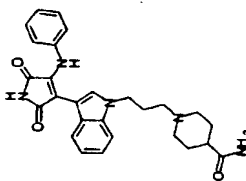
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-31	 <p>アモルファス</p>		CDCl ₃ 300MHz 1.52 (brs, 2H) 1.58-2.00 (m, 2.19 (t, 2H, J=6.6 Hz) 2.73 (brs, 3H) 2.90 (brd, 2H, J=12.1 Hz) 4.05 (t, 2H, J=7.0 Hz) 6.69 (d, 2H, J=8.3 Hz) 6.80 (m, 1H) 6.90-7.00 (m, 4H) 7.08-7.15 (m, 2H) 7.25 (d, 1H, J=8.5 Hz) 7.48 (d, 1H, J=8.1 Hz)	KBr 3309 2936 1759 1708 1651 1596 1529 1447 1349 647	FAB+ 512 [M+H+] (40)	C ₃₁ H ₃₇ N ₅ O ₂
2-32	 <p>アモルファス</p>		CDCl ₃ 300MHz 1.83 (quint, 2H, J=7.0 Hz) 1.98 (brs, 2H) 2.23 (t, 2H, J=7.0 Hz) 2.44 (brs, 4H) 2.59 (brt, 4H, J=5.5 Hz) 3.64 (brt, 2H, J=5.1 Hz) 4.08 (t, 2H, J=7.0 Hz) 6.69 (d, 2H, J=8.3 Hz) 6.80 (m, 1H) 6.90-7.00 (m, 4H) 7.10 (m, 1H) 7.25 (d, 1H, J=8.5 Hz)	KBr 3309 2942 2820 1758 1708 1650 1596 1529 1352 741	FAB+ 474 [M+H+] (30)	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₃
2-33	 <p>橙色結晶</p>	187~ 189 °C	CD ₃ OD 300MHz 1.79-1.98 (m, 6H) 2.02-2.10 (m, 2H) 2.25-2.37 (m, 3H) 3.02 (brd, 2H, J=11.3 Hz) 4.18 (t, 2H, J=6.8 Hz) 6.79-6.84 (m, 3H) 6.90-6.98 (m, 4H) 7.15 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.41 (d, 1H, J=8.4 Hz) 7.53 (d, 1H, J=8.0 Hz)	KBr 3408 2945 1752 1709 1683 1655 1537 1393 1357 1129	FAB+ 472 [M+H+] (10)	C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₃

表 18

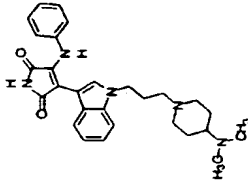
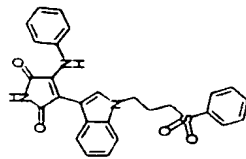
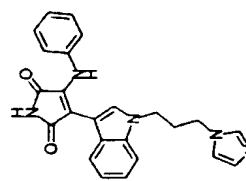
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-34	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.36-1.40 (m, 2H) 1.66-1.82 (m, 6H) 2.00-2.09 (m, 3H) 2.17 (s, 6H) 2.76 (d, J=11.4Hz, 2H) 4.05 (t, J=6.6Hz, 2H) 6.65-6.73 (m, 3H) 6.80-6.85 (m, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.02 (t, J=7.3Hz, 1H) 7.34-7.39 (m, 2H) 9.12 (s, 1H)		FAB+ 472 [M+H] ⁺ (100)	
2-35	 アモルファス		CDCl ₃ 300MHz 2.20 (quint, 2H, J=6.5 Hz) 2.93 (t, 2H, J=6.5 Hz) 4.17 (t, 2H, J=6.5 Hz) 6.69 (d, 2H, J=8.3 Hz) 6.78 (s, 1H) 6.80 (m, 1H) 6.85-7.00 (m, 4H) 7.08-7.15 (m, 2H) 7.19 (d, 1H, J=8.5 Hz) 7.25 (d, 1H, J=8.5 Hz) 7.51-7.60 (m, 3H) 7.64 (m, 1H)	KBr 3292 1763 1711 1652 1595 1533 1446 1306 1141 743	FAB+ 485 [M+H] ⁺ (100)	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₄ S
2-36	 アモルファス		CDCl ₃ 300MHz 2.20 (quint, 2H, J=4.0 Hz) 3.77 (t, 2H, J=4.0 Hz) 3.97 (t, 2H, J=4.0 Hz) 6.71-6.80 (m, 4H) 6.85-7.03 (m, 4H) 7.13-7.18 (m, 4H) 7.42 (s, 1H) 7.54-7.61 (m, 2H)	KBr 3303 1759 1708 1654 1595 1534 1447 1392 1354 742	FAB+ 412 [M+H] ⁺ (60)	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₂

表 19

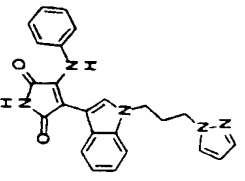
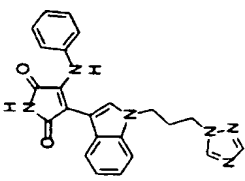
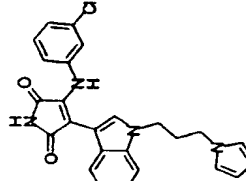
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-37	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ :300MHz 2.05 (qu ^t , J=6.6Hz, 2H) 3.95-4.04 (m, 4H) 6.26 (t, J=1.8Hz, 1H) 6.61-6.88 (m, 6H) 6.93 (s, 1H) 7.03 (t, J=7.3Hz, 1H) 7.27 (d, J=8.1Hz, 1H) 7.39 (d, J=8.1Hz, 1H) 7.48 (d, J=1.8Hz, 1H) 7.67 (d, J=2.2Hz, 1H) 9.15 (s, 1H) 10.65 (s, 1H)		FAB+ 412 [M+H+] (100)	
2-38	 アモルファス		CDCl ₃ :300MHz 2.28 (m, 2H) 3.92 (t, 2H, J=6.6Hz) 4.00 (t, 2H, J=6.4Hz) 6.68-6.79 (m, 3H) 6.81 (s, 1H) 6.85-7.01 (m, 3H) 7.12 (d, 2H, J=3.3Hz) 7.53 (d, 1H, J=8.1Hz) 7.97 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 8.14 (s, 1H)		FAB+ 413 [M+H+] (20)	
2-39	 アモルファス		DMSO-d ₆ :300MHz 2.06-2.17 (m, 2H) 3.90 (t, 2H, J=7.2 Hz) 4.07 (t, 2H, J=7.0 Hz) 6.59 (d, 1H, J=7.9 Hz) 6.64 (s, 1H) 6.76 (d, 1H, J=7.9 Hz) 6.85 (t, 2H, J=8.1 Hz) 6.93 (s, 1H) 7.05 (t, 1H, J=8.1 Hz) 7.16 (s, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.28 (d, 1H, J=7.9 Hz)	KBr 3306 1761 1708 1654 1594 1526 1354 743	FAB+ 446 [M+H+] (100)	C ₂₄ H ₂₀ Cl N ₅ O ₂

表 20

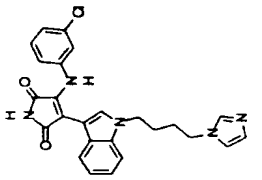
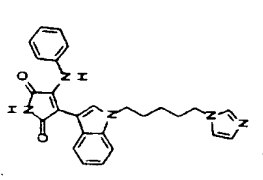
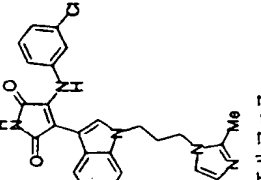
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-40	 橙色結晶	218~ 222℃	CDCl ₃ , 300MHz 1.76 (4H, brs) 3.87 (2H, brs) 4.06 (2H, brs) 6.60 (1H, m) 6.61-6.69 (2H, m) 6.80-6.91 (3H, m) 7.07-7.19 (4H, m) 7.35 (1H, d, J=7.9 Hz) 7.45 (1H, s) 8.19 (1H, brs)	KBr 3400 3305 1702 1660 1593 1528 1365 1233 1089 750	FAB+ 460 [M+H+] (40)	C ₂₅ H ₂₂ Cl N ₅ O ₂
2-41	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ , 300MHz 1.11 (m, 2H) 1.55 (quint, J=7.7 Hz, 2H) 1.69 (quint, J=7.7 Hz, 2H) 3.90 (t, J=7.4 Hz, 2H) 4.01 (t, J=7.0 Hz, 2H) 6.66-6.72 (m, 3H) 6.80-6.87 (m, 4H) 6.92 (s, 1H) 7.02 (t, J=7.3 Hz, 1H) 7.14 (s, 1H) 7.32-7.39 (m, 2H) 7.59 (s, 1H)	9.13 (s, 1H) 10.64 (s, 1H)	FAB+ 440 [M+H+] (100)	
2-42	 アモルファス		DMSO-d ₆ , 300MHz 2.00-2.06 (m, 2H) 2.19 (s, 3H) 3.81 (t, 2H, J=7.2 Hz) 4.11 (t, 2H, J=7.0 Hz) 6.58 (d, 1H, J=7.9 Hz) 6.64 (s, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.77 (d, 1H, J=7.9 Hz) 6.84 (t, 2H, J=8.1 Hz) 7.02 (s, 1H) 7.05 (d, 1H, J=8.1 Hz) 7.20 (s, 1H)	7.29 (d, 1H, J=7.9 Hz) 7.31 (d, 1H, J=7.9 Hz) 9.33 (s, 1H) 10.75 (s, 1H)	FAB+ 460 [M+H+] (80)	C ₂₅ H ₂₂ Cl N ₅ O ₂

表 21

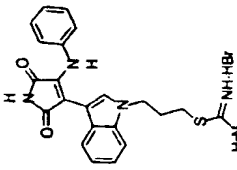
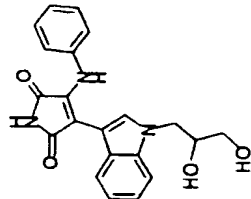
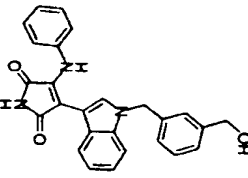
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-43	 <p>橙色アモルファス</p>		DMSO-d ₆ 300MHz 1.84 (quint, J=7.7 Hz, 2H) 3.96 (t, J=7.7 Hz, 2H) 4.11 (t, J=7.7 Hz, 2H) 6.69-6.92 (m, 7H) 7.07 (t, J=7.3 Hz, 1H) 7.36-7.44 (m, 2H) 9.19 (brs, 4H)		FAB+ 420 [M+H] ⁺ (90)	
2-44	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d ₆ 300MHz 3.18-3.30 (m, 2H) 3.64 (m, 1H) 3.89 (dd, 1H, J=6.5, 14.1 Hz) 4.14 (dd, 1H, J=4.4, 14.1 Hz) 4.70 (t, 1H, J=5.6 Hz) 4.89 (d, 1H, J=5.2 Hz) 6.66-6.87 (m, 6H) 6.98-7.03 (m, 2H) 7.33 (d, 1H, J=7.3 Hz) 7.35 (d, 1H, J=7.3 Hz) 9.10 (s, 1H) 10.65 (s, 1H)	KBr 3341 1761 1702 1650 1594 1530 1357 742	FAB+ 378 [M+H] ⁺ (100)	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄
2-45	 <p>アモルファス</p>		CDCl ₃ 300MHz 1.78 (brs, 1H) 4.65 (brs, 2H) 5.19 (s, 2H) 6.70-6.73 (m, 2H) 6.80 (t, 1H, J=6.9 Hz) 6.89-6.95 (m, 5H) 7.03-7.16 (m, 4H) 7.26-7.28 (m, 2H) 7.36 (brs, 1H) 7.48 (d, 1H, J=7.5 Hz)	KBr 3307 1764 1706 1650 1530 1356 742	FAB+ 423 [M+] ⁺ (70)	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃

表 22

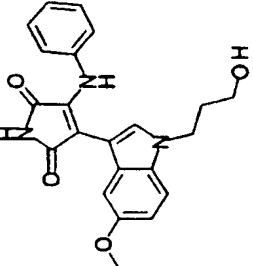
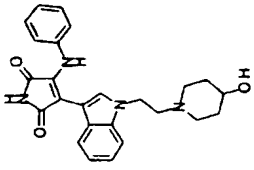
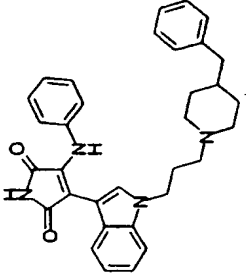
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-46	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.73 (quint, J=6.4Hz, 2H) 3.29 (m, 2H) 3.55 (s, 3H) 4.09 (t, J=6.8Hz, 2H) 4.56 (t, J=5.0Hz, 1H) 6.65 (m, 2H) 6.77 (m, 3H) 6.85 (m, 2H) 7.10 (s, 1H) 7.23 (d, J=8.9Hz, 1H) 9.06 (brs, 1H) 10.65 (brs, 1H)	KBr 3299 1707 1524 1352 1219 1049	FAB+ 391 [M+] ⁺ (60)	
2-47	 アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.34 (m, 2H) 1.68 (m, 2H) 2.05 (m, 2H) 2.37 (m, 2H) 2.68 (m, 2H) 3.43 (m, 1H) 4.09 (m, 2H) 4.53 (d, 1H, J=4.2 Hz) 6.67-6.74 (m, 3H) 6.80-6.88 (m, 3H) 6.93 (s, 1H) 7.02 (m, 1H)	KBr 3367 1708 1650 1532 1356 740	FAB+ 431 [M+H] ⁺ (50)	
2-48	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.21 (brm, 2H) 1.63 (brm, 3H) 2.06 (brs, 2H) 2.72 (brm, 2H) 4.04 (brm, 2H) 6.68 (m, 3H) 6.82 (m, 3H) 6.91 (s, 1H) 7.02 (t, J=7.7Hz, 1H) 7.18 (m, 3H) 7.32 (m, 4H)	9.14 (brs, 1H) 10.65 (brs, 1H)	FAB+ 519 [M+H] ⁺ (100)	

表 23

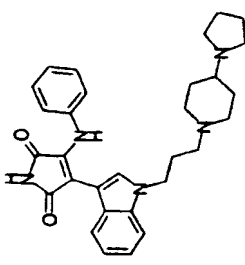
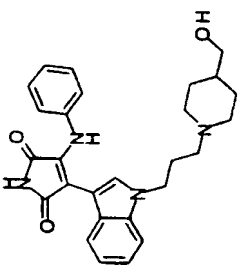
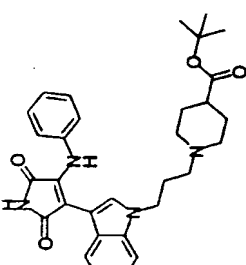
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm DMSO-d ₆ 300MHz	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-49	 橙色アモルファス		1.40(brm, 2H) 1.66(brs, 6H) 1.85(brm, 5H) 2.06(brm, 2H) 2.70(brm, 2H) 4.05(brm, 2H) 6.69(m, 3H) 6.83(m, 3H) 6.92(s, 1H) 7.02(t, J=7.9Hz, 1H) 7.36(m, 2H)	9.14(brs, 1H) 10.66(brs, 1H)	FAB+ 498[M+H+] (30)	
2-50	 橙色アモルファス		1.21(brm, 3H) 1.73(brm, 6H) 2.08(brm, 2H) 3.25(brm, 2H) 4.05(brm, 2H) 4.39(brm, 1H) 6.69(m, 3H) 6.83(t, J=7.7Hz, 3H) 6.91(s, 1H) 7.02(t, J=7.0Hz, 1H) 7.37(t, J=7.4Hz, 2H)	9.13(brs, 1H) 10.64(brs, 1H)	FAB+ 459[M+H+] (100)	
2-51	 橙色アモルファス		1.40(brs, 9H) 1.70(brm, 8H) 2.11(brm, 3H) 4.05(brm, 2H) 6.69(m, 3H) 6.83(t, J=7.8Hz, 3H) 6.92(s, 1H) 7.02(t, J=7.1Hz, 1H) 7.36(m, 2H) 9.14(brs, 1H) 10.65(brs, 1H)		FAB+ 529 [M+H+] (100)	

表 24

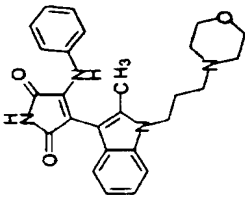
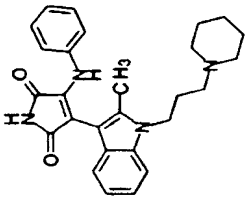
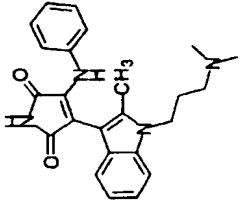
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-52	 橙色結晶	237~241 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 1.49(bm, 2H) 1.77(brs, 3H) 2.11(bm, 2H) 2.26(brs, 4H) 3.59(brs, 4H) 3.95(m, 2H) 6.61(m, 2H) 6.71(m, 3H) 6.93(t, J=7.3Hz, 1H) 7.04(t, J=7.0Hz, 1H) 7.29(d, J=7.7Hz, 1H) 7.36(d, J=8.1Hz, 1H)		FAB+ 445 [M+H+] (80)	
2-53	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.46(bm, 8H) 1.76(brs, 3H) 2.08(bm, 2H) 2.23(brs, 4H) 3.92(m, 2H) 6.61(m, 2H) 6.71(m, 3H) 6.93(t, J=7.3Hz, 1H) 7.03(t, J=7.1Hz, 1H) 7.29(d, J=7.7Hz, 1H) 7.35(d, J=8.1Hz, 1H)		FAB+ 443 [M+H+] (100)	
2-54	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.47(m, 2H) 1.76(brs, 3H) 2.10(bm, 8H) 3.93(m, 2H) 6.61(m, 2H) 6.71(m, 3H) 6.93(t, J=7.2Hz, 1H) 7.04(t, J=6.9Hz, 1H) 7.31(m, 2H) 9.25(brs, 1H) 10.64(brs, 1H)		FAB+ 403 [M+H+] (100)	

表 25

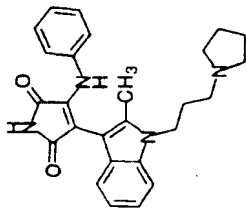
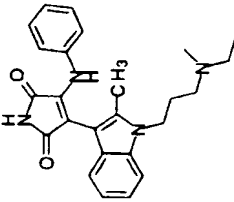
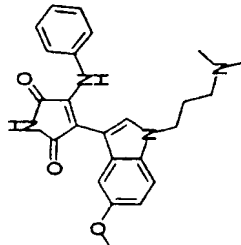
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-55	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.51 (m, 2H) 1.70 (brs, 4H) 1.77 (brs, 3H) 2.26 (m, 2H) 2.37 (brs, 4H) 3.96 (m, 2H) 6.65 (m, 2H) 6.73 (m, 3H) 6.93 (t, J=7.0Hz, 1H) 7.04 (t, J=6.6Hz, 1H) 7.29 (m, 2H)		FAB+ 429 [M+H+] (100)	
2-56	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 0.98 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.45 (m, 2H) 1.76 (brs, 3H) 2.10 (brs, 3H) 2.20 (brm, 2H) 2.29 (brm, 2H) 3.92 (m, 2H) 6.61 (m, 2H) 6.71 (m, 3H) 6.93 (t, J=7.0Hz, 1H) 7.04 (t, J=6.9Hz, 1H) 7.31 (m, 2H)		FAB+ 417 [M+H+] (50)	
2-57	 橙色結晶	197~199 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 1.69 (quint, J=6.6Hz, 2H) 2.07 (m, 8H) 3.55 (s, 3H) 4.06 (t, J=6.7Hz, 2H) 6.65 (m, 2H) 6.81 (m, 5H) 7.08 (s, 1H) 7.24 (d, J=8.9Hz, 1H) 9.07 (brs, 1H) 10.65 (brs, 1H)	KBr 3331 1702 1594 1518 1347 1220 1057	FAB+ 419 [M+H+] (60)	

表 26

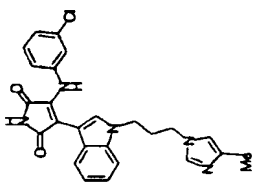
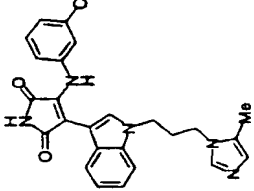
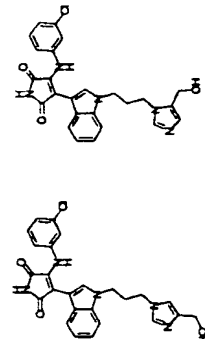
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-58	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d ₆ 300MHz 2.05-2.10 (m, 3H) 3.81 (brt, 2H, J=7.1 Hz) 4.06 (brt, 2H, J=7.1 Hz) 6.60 (d, 1H, J=7.7 Hz) 6.66 (s, 1H) 6.76 (d, 1H, J=8.8 Hz) 6.82-6.87 (m, 3H) 7.05 (t, 1H, J=7.2 Hz) 7.17 (s, 1H) 7.29-7.32 (m, 2H) 7.43 (s, 1H) 9.33 (s, 1H)	KBr 1762 1708 1594 1527 1352 743	FAB+ 460 [M+H] ⁺ (2)	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₅ O ₂
2-59	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d ₆ 300MHz 2.03 (brt, 2H, J=7.1 Hz) 2.08 (s, 3H) 3.81 (brt, 2H, J=7.1 Hz) 4.12 (brt, 2H, J=7.1 Hz) 6.57 (d, 1H, J=7.7 Hz) 6.63-6.65 (m, 2H) 6.76 (d, 1H, J=8.8 Hz) 6.81-6.87 (m, 2H) 7.05 (t, 1H, J=7.2 Hz) 7.21 (s, 1H) 7.29-7.32 (m, 2H) 7.50 (s, 1H)	KBr 1762 1709 1654 1594 1528 1352 734	FAB- 459 [M+] (10)	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₅ O ₂
2-60	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d ₆ 300MHz 3.85及 3.95 (t, 2H, J=7.1) 4.33及 4.42 (d, 2H, J=4.5) 4.81及 5.09 (brs, 1H, OH) 7.19及 7.22 (s, 1H, aniline) 7.49及 7.57 (s, 1H, indole)	KBr 3278 1761 1708 1650 1593 1527 1470 1352 743	FAB+ 476 [M+H] ⁺ (5)	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₅ O ₃

表 27

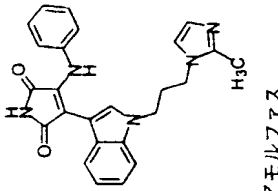
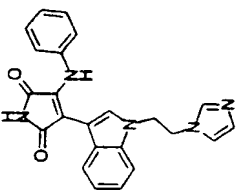
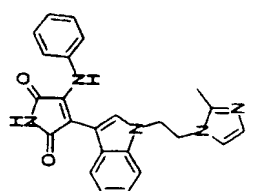
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-61	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.95 (qud, J=6.6Hz, 2H) 2.17 (s, 3H) 3.74 (t, J=7.3Hz, 2H) 4.03 (t, J=7.0Hz, 2H) 6.60 (t, J=7.3Hz, 1H) 6.82 (m, 6H) 7.01 (s, 1H) 7.04 (m, 2H) 7.26 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.40 (d, J=8.1Hz, 1H) 9.16 (s, 1H) 10.66 (s, 1H)		FAB+ 426 [M+H+] (100)	
2-62	 橙色結晶	241~243 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 4.23 (m, 2H) 4.43 (m, 2H) 6.66-6.79 (m, 4H) 6.83-6.99 (m, 5H) 7.05 (s, 1H) 7.24-7.29 (m, 2H) 7.32 (s, 1H) 9.13 (s, 1H) 10.68 (s, 1H)	KBr 3358 1709 1661 1524 1359 748	FAB+ 398 [M+H+] (55)	
2-63	 橙色結晶	239℃分 解	DMSO-d ₆ 300MHz 3.44 (m, 2H) 2.50 (s, 3H) 4.11 (m, 2H) 6.65-7.00 (m, 10H) 7.22 (d, 1H, J=8.2 Hz) 7.30 (d, 1H, J=7.9 Hz) 9.12 (s, 1H) 10.69 (s, 1H)	KBr 3302 1704 1654 1526 1326 747	FAB+ 412 [M+H+] (100)	

表 28

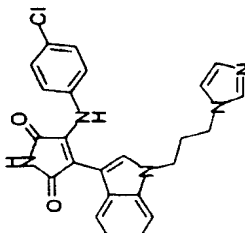
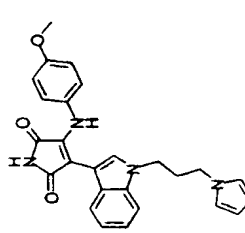
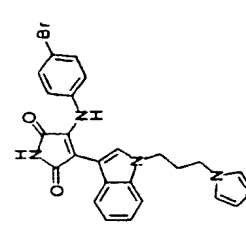
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-64	 橙色結晶	228~231 ℃	DMSO-d6, 300MHz 2.09 (quint, J=6.9Hz, 2H) 3.89 (t, J=6.9Hz, 2H) 4.04 (t, J=6.9Hz, 2H) 6.72 (d, J=8.7Hz, 2H) 6.87 (m, 4H) 7.06 (m, 2H) 7.16 (s, 1H) 7.28 (d, J=8.1Hz, 1H) 7.36 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.59 (s, 1H) 9.28 (brs, 1H) 10.71 (brs, 1H)		FAB+ 446 [M+H+] (60)	
2-65	 アモルファス		DMSO-d6, 300MHz 2.01 (m, 2H) 3.44 (s, 3H) 3.84 (t, 2H, J=7.1 Hz) 3.94 (t, 2H, J=7.1 Hz) 6.39 (m, 2H) 6.66 (m, 3H) 6.89 (m, 2H) 7.06 (t, 1H, J=7.2 Hz) 7.14 (s, 1H) 7.26 (d, 1H, J=8.3 Hz) 7.41 (d, 1H, J=7.8 Hz) 7.56 (s, 1H)	KBr 3308 1708 1651 1509 1241 742	FAB+ 442 [M+H+] (100)	
2-66	 アモルファス		DMSO-d6, 300MHz 2.09 (m, 2H) 3.89 (t, 2H, J=6.9 Hz) 4.04 (t, 2H, J=6.9 Hz) 6.67 (m, 2H) 6.85-7.09 (brm, 6H) 7.17 (s, 1H) 7.29 (d, 1H, J=8.4 Hz) 7.37 (d, 1H, J=7.8 Hz) 7.59 (s, 1H) 9.28 (s, 1H) 10.71 (s, 1H)	KBr 3291 1709 1651 1529 741	FAB+ 489 [M+H+] (100)	

表 29

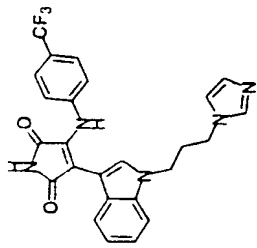
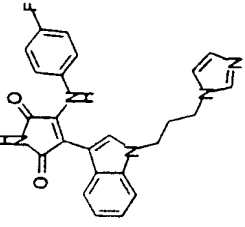
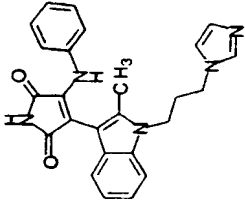
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-67	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 2.10 (m, 2H) 3.89 (t, 2H, J=7.0Hz) 4.05 (m, 2H) 6.79-6.98 (m, 4H) 7.04 (m, 1H) 7.15 (m, 3H) 7.22-7.40 (m, 3H) 7.60 (s, 1H) 9.48 (s, 1H) 10.81 (s, 1H)		FAB+ 480 [M+H+] (100)	
2-68	 黄橙色結晶	224~228 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 2.08 (m, 2H) 3.88 (t, 2H, J=7.1Hz) 4.02 (t, 2H, J=7.1Hz) 6.63 (t, 2H, J=8.8Hz) 6.73 (m, 2H) 6.85 (t, 1H, J=7.3Hz) 6.94 (d, 2H, J=9.3Hz) 7.04 (t, 1H, J=7.7Hz) 7.16 (s, 1H) 7.26 (d, 1H, J=8.2Hz) 7.33 (d, 1H, J=7.9Hz) 7.59 (s, 1H)		FAB+ 430 [M+H+] (100)	
2-69	 橙色結晶	160~163 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 1.68 (m, 5H) 3.91 (m, 4H) 6.60 (m, 3H) 6.71 (m, 2H) 6.95 (m, 2H) 7.04 (t, J=7.1Hz, 1H) 7.16 (s, 1H) 7.21 (d, J=8.1Hz, 1H) 7.30 (d, J=7.8Hz, 1H) 7.60 (s, 1H) 9.27 (brs, 1H) 10.64 (brs, 1H)		FAB+ 426 [M+H+] (100)	

表 30

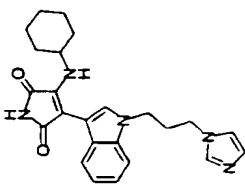
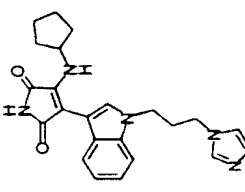
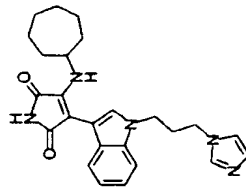
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-70	 橙色結晶	205~207 ℃	DMSO-d6, 300MHz 0.40 (brd, 1H, J=12.5 Hz) 0.48 (brd, 1H, J=12.5 Hz) 0.84 (brq, 1H, J=12.1 Hz) 1.07-1.26 (m, 3H) 1.35-1.53 (m, 4H) 2.19-2.29 (m, 2H) 3.25 (m, 1H) 3.97 (t, 2H, J=7.0 Hz) 4.17 (t, 2H, J=7.0 Hz) 6.75 (d, 1H, J=9.2 Hz) 6.91 (s, 1H) 7.02 (t, 1H, J=7.3 Hz)	KBr 2931 2708 1709 1655 1548 1345 740	FAB+ 418 [M+H+] (100)	C24H27N5O2
2-71	 アモルファス		DMSO-d6, 300MHz 1.05-1.49 (m, 8H) 2.18-2.28 (m, 2H) 3.77 (m, 1H) 3.94 (t, 2H, J=7.0 Hz) 4.16 (t, 2H, J=7.0 Hz) 6.79 (d, 1H, J=9.2 Hz) 6.90 (s, 1H) 7.01 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.14 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.18 (s, 1H) 7.33-7.39 (m, 3H) 7.60 (s, 1H)	KBr 2955 1757 1709 1655 1547 1355 744	FAB+ 404 [M+H+] (100)	C23H25N5O2
2-72	 橙色結晶	218~220 ℃	DMSO-d6, 300MHz 0.57-0.65 (m, 2H) 0.95-1.01 (m, 2H) 1.08-1.40 (m, 6H) 1.46-1.55 (m, 2H) 2.18-2.28 (m, 2H) 3.38 (m, 1H) 3.97 (t, 2H, J=7.0 Hz) 4.16 (t, 2H, J=7.0 Hz) 6.74 (d, 1H, J=9.2 Hz) 6.91 (s, 1H) 7.02 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.14 (t, 1H, J=7.3 Hz)	KBr 2928 1751 1708 1659 1550 1503 1345 749	FAB+ 432 [M+H+] (100)	C25H29N5O2

表 31

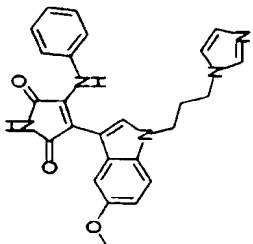
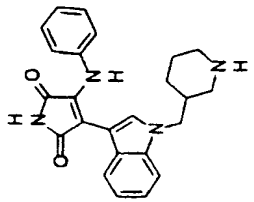
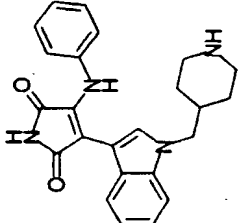
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
2-73	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ :300MHz 2.05(qui, J=7.1Hz, 2H) 3.58(s, 3H) 3.83(d, J=7.1Hz, 2H) 4.00(t, J=7.0Hz, 2H) 6.64(m, 2H) 6.81(m, 5H) 6.92(s, 1H) 7.04(s, 1H) 7.16(m, 2H) 7.57(s, 1H) 9.11(brs, 1H) 10.67(brs, 1H)	KBr 1707 1529 1352 1219 759	FAB+ 442 [M+H+] (50)	
3-1	 橙色結晶	>250℃	DMSO-d ₆ :300MHz 1.08 (1H, m) 1.38 (1H, brm) 1.50 (1H, brm) 1.70 (1H, brm) 1.90 (1H, brs) 2.34-2.57 (2H, m) 2.74 (1H, brm) 2.98 (1H, brm) 3.98 (2H, brm) 6.67 (1H, br, J=7.0Hz) 6.73-6.84 (5H, m) 7.02 (1H, m)	7.04 (1H, s) 7.32 (1H, d, J=7.9Hz) 7.36 (1H, d, J=8.2Hz) 9.15 (1H, brs)	FAB+ 401 [M+H+] (100)	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂
3-2	 アモルファス		CDCl ₃ :300MHz 1.15-1.26 (m, 3H) 1.47 (brd, 2H, J=12.3 Hz) 1.80 (m, 1H) 2.49 (d, 1H, J=9.3 Hz) 2.54 (d, 1H, J=9.3 Hz) 3.08 (brd, 2H, J=12.3 Hz) 3.85 (d, 2H, J=6.9 Hz) 6.69 (d, 2H, J=7.2 Hz) 6.78-6.97 (m, 6H) 7.08-7.11 (m, 2H) 7.20 (d, 1H, J=8.1 Hz) 7.51 (d, 1H, J=8.1 Hz)	KBr 3300 2928 1708 1654 1528 1448 1352 742	FAB+ 401 [M+H+] (100)	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₂

表 32

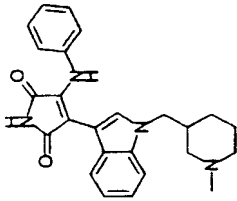
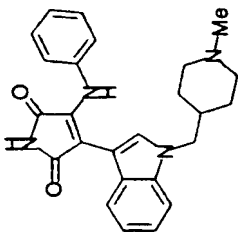
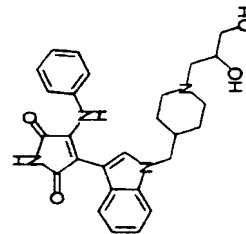
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
3-3	 橙色結晶	203~ 207℃	CD3OD, 300MHz 0.99 (1H, m) 1.45-1.60 (2H, m) 1.67-1.84 (2H, m) 1.97-2.14 (2H, m) 2.25 (3H, s) 2.65 (1H, brd, J=10.0Hz) 2.78 (1H, brd, J=10.0Hz) 3.96 (2H, d, J=7.2Hz) 6.69-6.87 (6H, m) 6.94 (1H, s) 7.04 (1H, brd, J=7.7Hz) 7.28 (1H, d, J=8.2Hz)		FAB+ 415 [M+H+] (100)	C25H26N4O2
3-4	 アモルファス		CD3OD, 300MHz 1.22-1.35 (m, 2H) 1.47 (brd, 2H, J=11.4 Hz) 1.69 (m, 1H) 2.05 (brd, 2H, J=9.9 Hz) 2.29 (s, 3H) 2.87 (brd, 2H, J=11.8 Hz) 3.92 (d, 2H, J=7.3 Hz) 6.72-6.76 (m, 3H) 6.82-6.86 (m, 3H) 6.90 (d, 1H, J=7.2 Hz) 7.07 (t, 1H, J=8.2 Hz) 7.28 (d, 1H, J=8.2 Hz)		FAB+ 415 [M+H+] (50)	C25H26N4O2
3-5	 アモルファス		CD3OD, 300MHz 1.22-1.40 (m, 2H) 1.45 (brd, 2H, J=11.4 Hz) 1.70 (m, 1H) 2.05 (brd, 2H, J=11.4 Hz) 2.40-2.58 (m, 2H) 2.96-3.04 (m, 2H) 3.50-3.70 (m, 3H) 3.77-3.83 (m, 2H) 3.91 (d, 2H, J=7.2 Hz) 6.74-6.91 (m, 7H) 7.07 (t, 1H, J=8.2 Hz) 7.28 (d, 1H, J=8.2 Hz)	KBr 3332 2930 1760 1708 1650 1530 1354 1041 746	FAB+ 475 [M+H+] (50)	C27H30N4O4

表 33

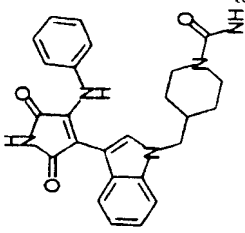
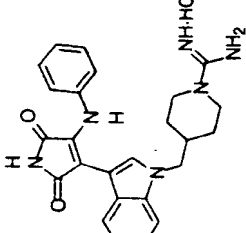
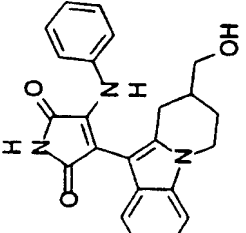
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
3-6	 橙色結晶	103 ~ 105 °C (dec.)	DMSO-d ₆ 300MHz 0.98-1.08 (m, 2H) 1.28 (brd, 2H, J=11.4 Hz) 1.72 (m, 1H) 2.48-2.55 (m, 2H) 3.89 (brd, 2H, J=13.2 Hz) 3.95 (d, 2H, J=7.2 Hz) 5.84 (brs, 2H) 6.66-6.85 (m, 6H) 6.98-7.04 (m, 2H) 7.36 (t, 2H, J=8.7 Hz) 9.11 (brs, 1H)	KBr 3361 2930 1765 1698 1652 1592 1526 1450 1361 739	FAB+ 444 [M+H+] (40)	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₃
3-7	 橙色結晶	>210dec	DMSO-d ₆ 300MHz 1.09 (brm, 2H) 1.38 (brm, 2H) 1.97 (brs, 1H) 2.88 (brt, J=13.6Hz, 2H) 3.83 (brd, J=13.6Hz, 2H) 4.00 (d, J=6.6Hz, 2H) 6.68-6.85 (m, 6H) 6.99-7.03 (m, 2H) 7.33-7.41 (brm, 6H) 9.15 (s, 1H) 10.67 (s, 1H)		FAB+ 443 [M+H+] (100)	
4-1	 アモルファス		DMSO-d ₆ 400MHz (373K) 1.35-1.62 (m, 2H) 1.98 (m, 2H) 2.55 (m, 1H) 3.27 (m, 2H) 3.65 (m, 1H) 4.12 (m, 1H) 4.19 (t, 1H, J=5.3Hz) 6.62-6.73 (m, 5H) 6.91 (dt, 1H, J=1.0, 7.6Hz) 7.00 (dt, 1H, J=1.0, 7.6Hz) 7.21 (d, 1H, J=8.1Hz) 7.25 (d, 1H, J=7.7Hz)		FAB+ 388 [M+H+] (100)	

表 34

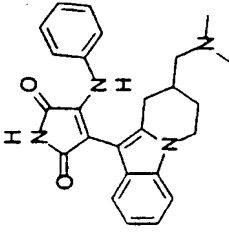
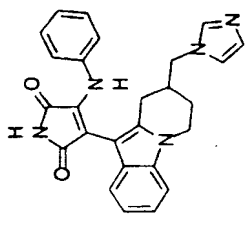
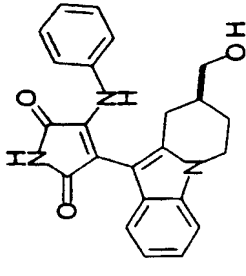
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-2	 <p>アモルファス</p>		CD3OD-300MHz 0.96-1.62 (brn, 2H) 1.81-2.10 (brn, 4H) 2.17 (brs, 6H) 2.29-2.80 (brn, 1H) 3.42-3.80 (brn, 1H) 4.12 (brs, 1H) 6.59 (brs, 2H) 6.74 (brs, 3H) 6.95-7.16 (brn, 2H) 7.23 (brs, 1H) 7.40 (brs, 1H)		FAB+ 415 [M+H+] (100)	
4-3	 <p>アモルファス</p>		CD3OD-300MHz 0.75-1.28 (brn, 2H) 1.35-1.60 (brn, 1H) 1.70-1.90 (brn, 1H) 1.92-2.50 (brn, 2H) 3.35-3.95 (brn, 2H) 4.09 (m, 1H) 6.31 (d, 1H, J=8.0Hz) 6.49-6.74 (m, 3H) 6.89-7.10 (m, 5H) 7.16 (m, 1H) 7.34 (m, 1H) 7.53 (s, 1H)		FAB+ 438 [M+H+] (50)	
4-4	 <p>褐色アモルファス</p>		DMSO-d6-300MHz 1.05 (brn, 1H) 1.42-2.69 (brn, 4H) 3.10-3.36 (brn, 2H) 3.42-3.80 (brn, 1H) 4.19 (brn, 1H) 4.61 (brs, 1H) 6.58-6.68 (m, 1H) 6.71-6.81 (m, 1H) 6.99 (t, 1H, J=7.3Hz) 7.07 (t, 1H, J=7.0Hz) 7.32 (m, 1H) 9.26 (brn, 1H)		FAB+ 388 [M+H+] (100)	

表 35

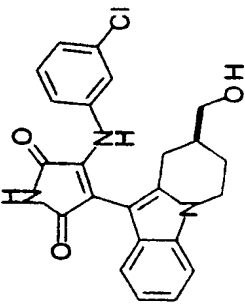
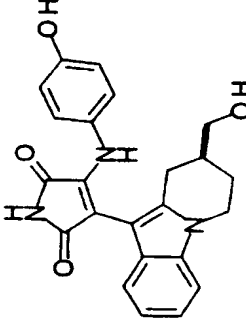
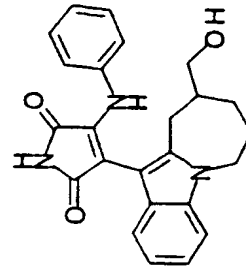
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-5	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.13-1.42 (brn, 1H) 1.50-1.90 (brn, 1H) 2.03 (brn, 1H) 2.20-2.82 (brn, 1H) 3.24 (brn, 2H) 3.51-3.85 (brn, 1H) 4.10-4.34 (brn, 1H) 4.64 (t, 1H, J=5.1Hz) 6.30-6.49 (brn, 1H) 6.60-7.05 (brn, 5H) 7.12-7.32 (brn, 1H) 9.32-9.45 (brn, 1H)	10.68 (brs, 1H)	FAB+ 421 [M+] (50) 422 [M+H+] (40)	
4-6	 赤茶色結晶	241~243 °C	DMSO-d ₆ 300MHz 0.99-1.18 (brn, 1H) 1.39-2.38 (brn, 3H) 2.55 (m, 1H) 3.10-3.23 (brn, 2H) 3.40-3.77 (brn, 1H) 4.17 (m, 1H) 4.59 (m, 1H) 6.09 (d, 2H, J=8.6Hz) 6.41 (d, 2H, J=8.6Hz) 6.90-7.08 (brn, 2H) 7.20-7.34 (brn, 2H) 8.94 (d, 1H, J=9.5Hz)	9.02 (d, 1H, J=5.1Hz) 10.48 (d, 1H, J=5.9Hz)	FAB+ 404 [M+H+] (20)	
4-7	 橙色結晶	>250 °C	DMSO-d ₆ 300MHz 0.75 (brn, 1H) 1.28 (brn, 2H) 1.81 (brn, 2H) 2.35 (brn, 1H) 2.67 (brn, 1H) 3.17 (brn, 2H) 3.67 (brn, 1H) 4.45 (brn, 2H) 6.66 (m, 5H) 6.84 (m, 1H) 6.98 (m, 1H) 7.15 (m, 1H)	7.32 (m, 1H) 9.17 (d, J=9.2Hz, 1H) 10.62 (s, 1H)	FAB+ 401 [M+H+] (100)	

表 36

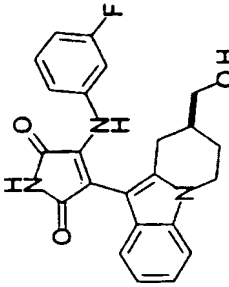
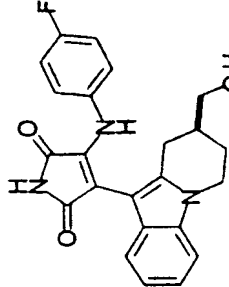
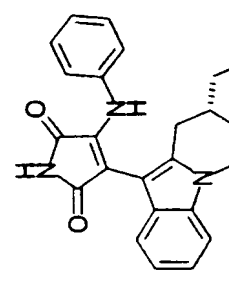
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-8	 橙色アモルファス		CD3OD-300MHz 1.21-1.44 (brn, 1H) 1.59-2.41 (brn, 3H) 2.49-2.89 (brn, 1H) 3.33-3.52 (brn, 1H) 3.57-3.83 (brn, 1H) 4.21 (brn, 1H) 6.29 (brn, 1H) 6.45 (brn, 2H) 6.73 (brn, 1H) 6.95 (brn, 1H) 7.04 (t, 1H, J=7.5Hz) 7.21 (d, 1H, J=8.1Hz)	7.30 (brn, 1H)	FAB+ 406 [M+H+] (70) 405 [M+] (100)	
4-9	 橙色アモルファス		CD3OD-300MHz 1.28 (brn, 1H) 1.55-1.78 (brn, 1H) 1.80-2.31 (brn, 2H) 2.41-2.81 (brn, 1H) 3.33-3.48 (brn, 2H) 3.53-3.82 (brn, 1H) 4.12-4.29 (brn, 1H) 6.45 (brn, 2H) 6.63 (brn, 2H) 7.00 (t, 1H, J=7.0Hz) 7.09 (t, 1H, J=7.0Hz) 7.25 (d 1H, J=7.7Hz)	7.33 (d 1H, J=7.7Hz)	FAB+ 406 [M+H+] (60) 405 [M+] (100)	
4-10	 赤橙色結晶	246~248 ℃	DMSO-d6-300MHz 1.02-2.63 (brn, 4H) 3.04-3.33 (brn, 2H) 3.41-3.78 (brn, 1H) 4.15 (m, 1H) 4.58 (brs, 1H) 6.61 (m, 2H) 6.70 (brs, 3H) 6.95 (t, 1H, J=7.5Hz) 7.04 (t, 1H, J=7.4Hz) 9.23 (brn, 1H) 10.60 (brs, 1H)		FAB+ 388 [M+H+] (100)	

表 37

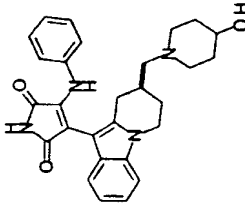
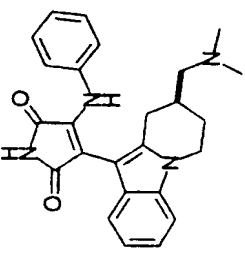
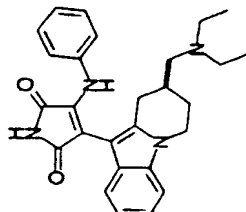
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-11	 黄褐色アモルファス		CD3OD, 300MHz 0.98-1.90 (brn, 4H) 1.76-2.51 (brn, 9H) 2.59-2.91 (brn, 2H) 3.42-3.82 (brn, 1H) 4.14 (brn, 1H) 6.58 (brn, 2H) 6.74 (brn, 3H) 6.91-7.14 (brn, 2H) 7.19-7.29 (brn, 1H) 7.30-7.45 (brn, 1H)		FAB+ 471 [M+H+] (40)	
4-12	 橙色結晶	241~243 °C	DMSO-d6, 300MHz 0.82-1.18 (brn, 1H) 1.32-1.59 (brn, 1H) 1.79-2.01 (brn, 2H) 2.07 (s, 3H) 2.08 (s, 3H) 2.18-2.75 (brn, 1H) 3.36-3.82 (brn, 1H) 4.00-4.22 (brn, 1H) 6.59 (brs, 2H) 6.72 (m, 3H) 6.89-7.12 (brn, 2H) 7.20-7.38 (brn, 2H)	9.18-9.32 (brn, 1H) 10.62 (s, 1H)	FAB+ 415 [M+H+] (100)	
4-13	 橙色アモルファス		CD3OD, 300MHz 0.97 (t, 6H, J=7.1Hz) 0.98-1.51 (brn, 2H) 1.72-2.07 (brn, 2H) 2.09-2.32 (brn, 3H) 2.38-2.69 (brn, 4H) 3.40-3.69 (brn, 1H) 3.99-4.11 (brn, 1H) 6.51 (brs, 1H) 6.59-6.72 (brn, 3H) 6.89-7.06 (brn, 2H) 7.12-7.21 (brn, 1H) 7.26-7.37 (brn, 1H)		FAB+ 443 [M+H+] (100)	

表 38

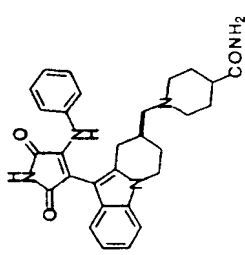
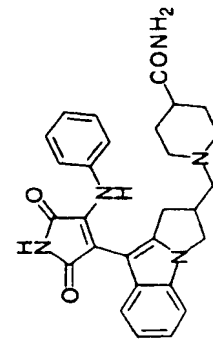
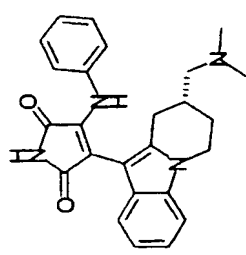
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-14	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ :300MHz 0.83-2.35 (brn, 14H) 2.56-2.87 (brn, 2H) 3.36-3.82 (brn, 1H) 3.99-4.27 (brn, 1H) 6.59 (brs, 2H) 6.72 (m, 4H) 6.90-7.12 (brn, 2H) 7.21 (brs, 1H) 7.22-7.40 (brn, 2H) 9.14-9.41 (brn, 1H) 10.63 (s, 1H)		FAB+ 498 [M+H+] (100)	
4-15	 黄色結晶	250℃分解	DMSO-d ₆ :300MHz 1.45-1.70 (m, 4H) 1.73-1.93 (m, 2H) 1.95-2.13 (m, 4H) 2.50-2.88 (m, 4H) 3.63 (m, 1H) 4.00 (m, 1H) 6.64-6.84 (m, 6H) 6.91 (t, 1H, J=6.9 Hz) 7.00 (t, 1H, J=7.5 Hz) 7.19 (s, 1H) 7.23 (d, 1H, J=7.8 Hz) 7.35 (d, 1H, J=7.8 Hz)	KBr 3436 1708 1656 744	FAB+ 484 [M+H+] (40)	
4-16	 橙色結晶	239~242℃	DMSO-d ₆ :300MHz 0.83-1.60 (brn, 2H) 1.76-2.03 (brn, 4H) 2.19-2.75 (brn, 1H) 3.39-3.81 (brn, 1H) 4.00-4.21 (brn, 1H) 6.59 (brs, 2H) 6.71 (m, 3H) 6.90-7.10 (brn, 2H) 7.22-7.39 (brn, 2H) 9.17-9.30 (brn, 1H) 10.62 (brs, 1H)		FAB+ 415 [M+H+] (100)	

表 39

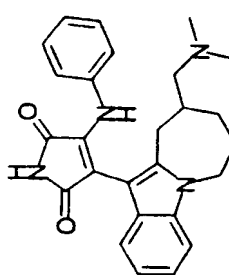
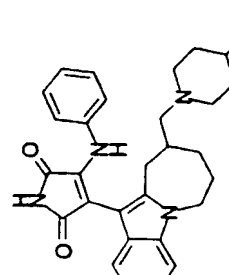
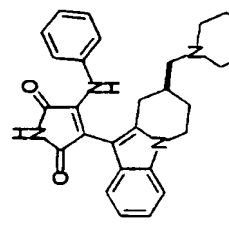
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm DMSO-d ₆ 300MHz	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-17	 橙色結晶	>250°C	7.32(m, 1H) 9.17(brs, 1H) 10.60(brs, 1H) 1.22(brm, 2H) 1.59(brm, 1H) 1.93(brm, 4H) 2.05(brm, 6H) 2.32(brm, 1H) 2.71(brm, 1H) 3.73(brm, 1H) 4.37(brm, 1H) 6.68(m, 5H) 6.84(m, 1H) 6.98(m, 1H) 7.15(m, 1H)		FAB+ 429 [M+H+] (100)	
4-18	 橙色アモルファス		9.16(brd, 1H) 10.61(brd, 1H) 1.32(brm, 5H) 1.64(brs, 2H) 1.91(brm, 6H) 2.33(brm, 1H) 2.81(brm, 1H) 3.40(brm, 1H) 4.10(brm, 1H) 4.48(brm, 1H) 6.67(m, 5H) 6.91(m, 2H) 7.15(m, 1H) 7.32(m, 1H)		FAB+ 485 [M+H+] (100)	
4-19	 橙色結晶	207~210 °C	0.83-1.20 (brm, 1H) 1.29-1.60 (brm, 7H) 1.80-2.32 (brm, 8H) 2.52-2.70 (brm, 1H) 3.35-3.80 (brm, 1H) 3.95-4.20 (brm, 1H) 6.57 (brs, 2H) 6.63-6.75 (m, 3H) 6.89-7.10 (m, 2H) 7.21-7.29 (m, 2H) 9.13-9.33 (brm, 1H) 10.61 (s, 1H)		FAB+ 455 [M+H+] (100)	

表 40

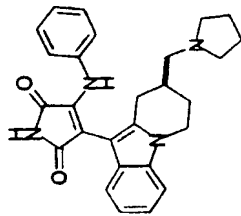
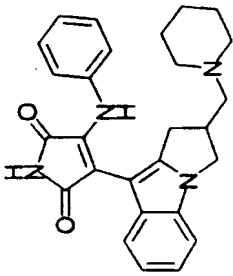
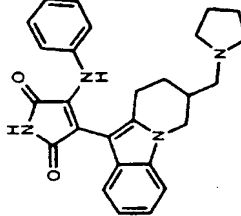
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-20	 橙色結晶	214~218 °C	DMSO-d ₆ 300MHz 0.85-1.60 (brn, 2H) 1.67 (brs, 4H) 1.76-2.17 (brn, 3H) 2.21-2.42 (brn, 5H) 2.50-2.75 (brn, 1H) 3.36-3.80 (brn, 1H) 3.99-4.21 (brn, 1H) 6.58 (brs, 2H) 6.70 (brs, 3H) 6.89-7.10 (m, 2H) 7.21-7.37 (brn, 2H) 9.15-9.30 (brn, 1H)	10.61 (s, 1H)	FAB+ 441 [M+H+] (100)	
4-21	 アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 1.38 (brn, 2H) 1.48 (brn, 4H) 1.79-2.37 (brn, 7H) 2.57 (m, 1H) 2.79 (m, 1H) 3.65 (m, 1H) 4.01 (m, 1H) 6.64-6.82 (brn, 5H) 6.93 (dd, 1H, J=7.9, 7.2 Hz) 7.00 (dd, 1H, J=7.9, 7.2 Hz) 7.23 (d, 1H, J=7.9 Hz) 7.34 (d, 1H, J=7.9 Hz)	9.18 (s, 1H) 10.62 (s, 1H)	FAB+ 441 [M+H+] (100)	
4-22	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 0.86 (brn, 2H) 1.25 (brn, 1H) 1.69 (brn, 6H) 2.08 (brn, 2H) 2.42 (brn, 4H) 3.36 (brn, 1H) 4.05 (brn, 1H) 6.60 (m, 2H) 6.72 (m, 3H) 7.01 (m, 2H) 7.29 (m, 2H)	9.26 (brs, 1H) 10.62 (brs, 1H)	FAB+ 441 [M+H+] (60)	

表 41

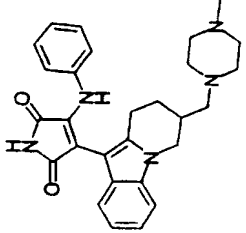
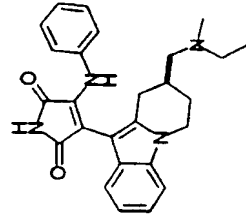
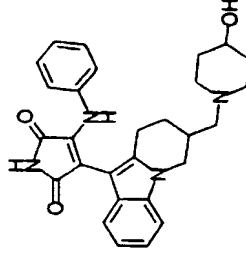
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-23	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d ₆ 300MHz 0.65-4.11 (br, 20H) 6.60 (m, 2H) 6.71 (brs, 3H) 6.95-7.10 (m, 2H) 7.12-7.38 (m, 2H) 9.25 (s, 1H) 10.63 (s, 1H)	KBr 3304 1711 1649 1459 752	FAB+ 470 [M+H+] (100)	
4-24	 <p>橙色結晶</p>	199~201 °C	0.88-1.55 (brm, 4H) 1.81-2.76 (brm, 11H) 3.37-3.80 (brm, 1H) 4.00-4.22 (brm, 1H) 6.59 (brm, 2H) 6.72 (m, 3H) 6.91-7.12 (brm, 2H) 7.21-7.39 (brm, 2H) 9.19-9.32 (brm, 1H) 10.62 (brs, 1H)		FAB+ 429 [M+H+] (60)	
4-25	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d ₆ 300MHz 1.23-2.30 (m, 11H) 2.35-2.70 (m, 5H) 3.42 (m, 1H) 4.02 (m, 1H) 4.51 (brs, 1H) 6.58-6.71 (m, 5H) 6.98 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.06 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.28 (d, 1H, J=7.3 Hz) 7.33 (d, 1H, J=7.3 Hz) 9.23 (s, 1H) 10.61 (brs, 1H)	KBr 3310 2938 1762 1709 1649 1595 1357 752	FAB+ 471 [M+H+] (40)	C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₃

表 42

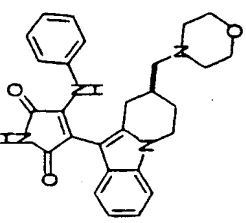
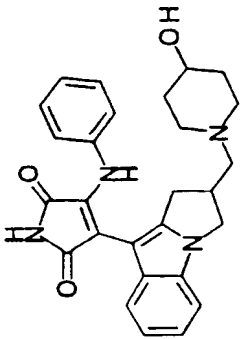
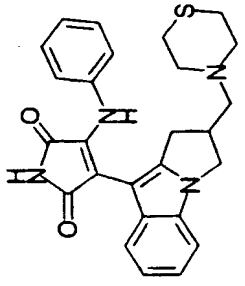
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-26	 黄色結晶	210~213 ℃	DMSO-d ₆ -300MHz 0.85-1.65 (brn, 2H) 1.82-2.37 (brn, 8H) 2.50-2.75 (brn, 1H) 3.35-3.80 (brn, 4H) 3.98-4.22 (brn, 1H) 6.57 (brn, 2H) 6.70 (m, 3H) 6.90-7.11 (brn, 2H) 7.21-7.39 (brn, 2H) 9.15-9.33 (brn, 1H) 10.61 (brs, 1H)		FAB+ 457 [M+H+] (60)	
4-27	 アモルファス		DMSO-d ₆ -300MHz 1.36 (m, 2H) 1.70 (m, 2H) 1.83-2.11 (brn, 5H) 2.50-2.80 (brn, 4H) 3.42 (m, 1H) 3.64 (dd, 1H, J=10.4, 5.7 Hz) 3.98 (dd, 1H, J=10.4, 7.5 Hz) 4.52 (d, 1H, J=3.9 Hz) 6.60-6.81 (brn, 5H) 6.91 (dd, 1H, J=7.4, 6.9 Hz) 7.00 (dd, 1H, J=7.4, 6.9 Hz) 7.23 (d, 1H, J=7.4 Hz)	KBr 3358 1708 1651 1531 741	FAB+ 457 [M+H+] (85)	
4-28	 橙色結晶	142~146 ℃	DMSO-d ₆ -300MHz 1.98-2.13 (brn, 2H) 2.43-2.67 (brn, 6H) 2.79 (m, 1H) 2.90 (brn, 4H) 3.62 (m, 1H) 3.98 (dd, 1H, J=10.8, 7.5 Hz) 6.64-6.80 (brn, 5H) 6.91 (dd, 1H, J=7.9, 7.0 Hz) 7.00 (dd, 1H, J=7.9, 7.0 Hz) 7.23 (d, 1H, J=7.9 Hz) 7.35 (d, 1H, J=7.9 Hz) 9.19 (s, 1H)	KBr 3317 1703 1647 1535 745	ESI+ 459 [M+H+] (100)	

表 43

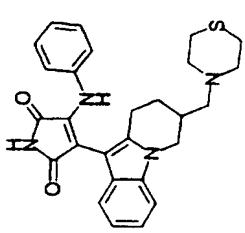
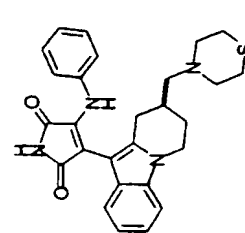
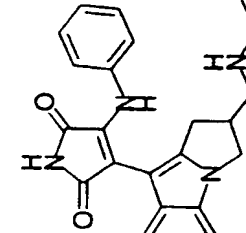
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-29	 橙色結晶	229~233 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 0.7-2.7 (15H) 3.36 (m, 1H) 4.04 (m, 1H) 6.60 (m, 2H) 6.96 (brs, 3H) 7.05 (m, 2H) 7.31 (m, 2H) 9.23 (s, 1H) 10.61 (s, 1H)	KBr 3304 1697 1645 1538 748	FAB+ 473 [M+H+] (100)	
4-30	 無色結晶	244~247 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 0.8-2.7 (15H) 3.3-3.8 (br, 1H) 4.0-4.2 (br, 1H) 6.58 (br, 2H) 6.72 (br, 3H) 6.9-7.1 (br, 2H) 7.2-7.4 (br, 2H) 9.21-9.33 (br, 1H) 10.63 (brs, 1H)	KBr 3303 1715 1644 1532 748	FAB+ 473 [M+H+] (65)	
4-31	 黄橙色結晶		DMSO-d ₆ 300MHz 0.98 (t, 3H, J=7.2Hz) 2.08-2.76 (brm, 7H) 3.68 (dd, 1H, J=5.4, 10.2Hz) 4.00 (dd, 1H, J=7.2, 10.2Hz) 6.61-6.82 (brm, 5H) 6.89 (t, 1H, J=7.5Hz) 6.99 (t, 1H, J=7.4Hz) 7.20 (d, 1H, J=7.5Hz) 7.32 (d, 1H, J=7.8Hz) 9.15 (brs, 1H)		FAB+ 401 [M+H+] (100)	

表 44

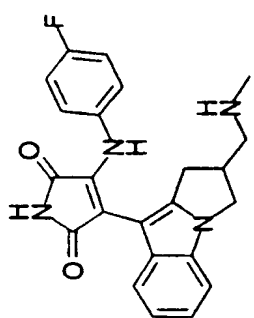
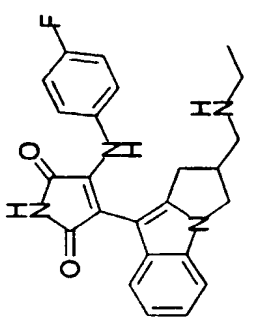
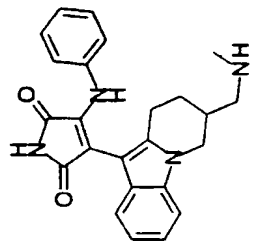
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-32	 黄色結晶	259~262 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 2.12-2.38 (brn, 3H) 2.60-2.84 (brn, 8H) 3.72 (dd, 1H, J=5.2, 10.4Hz) 4.03 (dd, 1H, J=7.3, 10.3Hz) 6.52-6.73 (brn, 4H) 6.87 (t, 1H, J=7.2Hz) 6.98 (t, 1H, J=7.1Hz) 7.20 (d, 1H, J=8.0Hz) 7.26 (d, 1H, J=7.8Hz) 9.21 (brs, 1H)		FAB+ 405 [M+H+] (80)	
4-33	 黄褐色結晶	198~201 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 1.03 (t, 3H, J=6.9Hz) 2.18-2.90 (brn, 7H) 3.75 (dd, 1H, J=5.1, 10.2Hz) 4.06 (dd, 1H, J=7.2, 10.2Hz) 6.59 (m, 2H) 6.69 (m, 2H) 6.86 (t, 1H, J=7.4Hz) 6.98 (t, 1H, J=7.2Hz) 7.20 (d, 1H, J=8.1Hz) 7.25 (d, 1H, J=7.8Hz) 9.19 (brs, 1H)		FAB+ 419 [M+H+] (40)	
4-34	 赤褐色結晶	245~248 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 0.61-1.36 (brn, 1H) 1.51-2.60 (brn, 6H) 2.25 (s, 3H) 3.43 (m, 1H) 4.10 (dd, 1H, J=5.1, 12.0Hz) 6.61 (m, 2H) 6.98 (m, 3H) 6.98 (t, 1H, J=7.4Hz) 7.06 (t, 1H, J=7.5Hz) 7.28 (d, 1H, J=7.5Hz) 7.33 (d, 1H, J=7.8Hz) 9.22 (brs, 1H)		FAB+ 401 [M+H+] (100)	

表 45

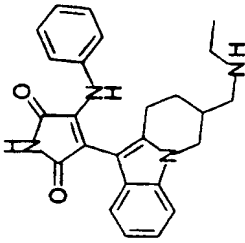
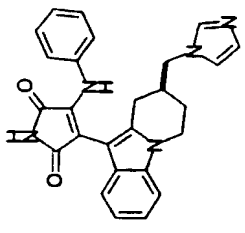
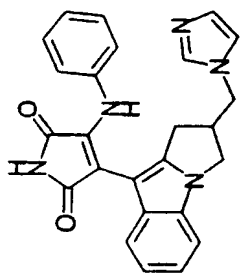
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-35	 黄色結晶	231~234 °C	DMSO-d ₆ 300MHz 0.61-1.23 (brn, 1H) 1.00 (t, 3H, J=7.3Hz) 1.44-2.05 (brn, 2H) 2.12-2.60 (brn, 9H) 3.23-3.48 (brn, 1H) 4.10 (dd, 1H, J=5.1, 11.7Hz) 6.60 (m, 2H) 6.70 (m, 3H) 6.97 (t, 1H, J=7.5Hz) 7.05 (t, 1H, J=7.0Hz) 7.28 (d, 1H, J=8.0Hz) 7.32 (d, 1H, J=7.7Hz)		FAB+ 415 [M+H+] (100)	
4-36	 黄褐色アモルファス		CD3OD, 300MHz 0.94-1.31 (brn, 1H) 1.39-1.60 (brn, 1H) 1.68-1.94 (brn, 1H) 1.96-2.55 (brn, 2H) 3.38-3.96 (brn, 3H) 4.12 (brn, 1H) 6.30-6.80 (brn, 5H) 6.90-7.29 (brn, 6H) 7.59 (brn, 1H)		FAB+ 438 [M+H+] (100)	
4-37	 橙色結晶		DMSO-d ₆ 300MHz 2.26 (dd, 1H, J=15.5, 6.4 Hz) 2.60 (dd, 1H, J=15.5, 8.0 Hz) 3.03 (m, 1H) 3.63 (dd, 1H, J=10.7, 5.9 Hz) 3.78 (dd, 1H, J=15.5, 7.2 Hz) 3.87 (dd, 1H, J=15.5, 8.1 Hz) 3.99 (dd, 1H, J=10.7, 7.6 Hz) 6.65-6.89 (m, 6H) 6.92 (s, 1H) 6.99 (m, 1H) 7.16 (s, 1H) 7.22 (d, 1H, J=8.0 Hz)		FAB+ 424 [M+H+] (30)	

表 46

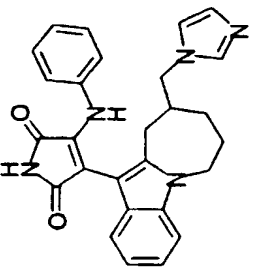
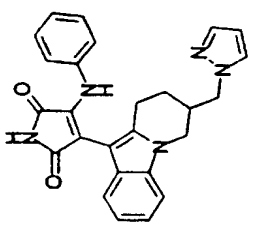
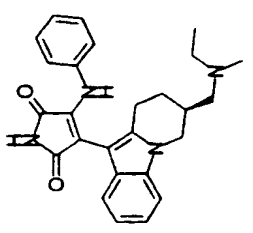
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-38	 橙色結晶	179~184 °C	DMSO-d ₆ 300MHz 1.35(brm, 3H) 1.84(brm, 3H) 2.40(brs, 1H) 3.33(brm, 1H) 3.84(brm, 2H) 4.32(brm, 1H) 6.68(m, 5H) 6.87(m, 2H) 7.00(m, 2H) 7.19(m, 1H) 7.34(m, 1H) 7.52(brm, 1H)		FAB+ 452[M+H+] (60)	
4-39	 アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 0.62-2.70 (br, 5H) 3.30-3.60 (br, 1H) 3.80-4.22 (br, 3H) 6.27 (s, 1H) 6.59-6.77 (br, 5H) 7.04 (m, 2H) 7.19 (m, 1H) 7.33 (m, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.58-7.74 (m, 1H) 9.27 (m, 1H) 10.63 (s, 1H)	KBr 3314 1708 1649 1534 750	FAB+ 437 [M+] (100)	
4-40	 アモルファス		DMSO-d ₆ 300MHz 0.69-1.32 (m, 4H) 1.50-1.95 (m, 3H) 2.05-2.45 (m, 5H) 2.12 (s, 3H) 3.32 (m, 1H) 4.04 (m, 1H) 6.60 (brd, 2H, J=6.6 Hz) 6.72 (brs, 3H) 6.98 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.05 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.27 (d, 1H, J=7.3 Hz) 7.33 (d, 1H, J=7.3 Hz)	KBr 3308 1762 1710 1649 1595 1538 1353 740	FAB+ 429 [M+H+] (100)	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂

表 47

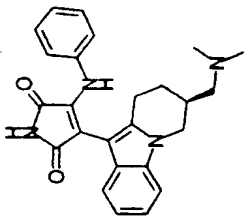
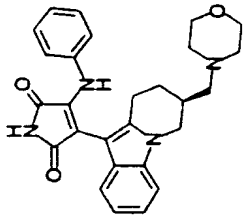
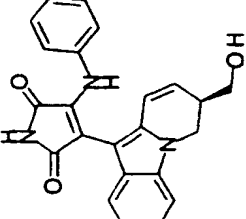
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-41	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d ₆ 300MHz 0.75 (m, 1H) 1.24 (m, 1H) 1.50-2.60 (m, 5H) 2.12 (s, 6H) 3.30 (m, 1H) 4.06 (m, 1H) 6.60 (brd, 2H, J=6.6 Hz) 6.72 (brs, 3H) 6.98 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.05 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.28 (d, 1H, J=7.3 Hz) 7.33 (d, 1H, J=7.3 Hz)	KBr 3308 1764 1709 1649 1535 1459 1355 752	FAB+ 414 [M+] (70)	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂
4-42	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d ₆ 300MHz 0.75 (m, 1H) 1.24 (m, 1H) 1.50-2.60 (m, 9H) 3.28-3.58 (m, 5H) 4.04 (m, 1H) 6.58-6.71 (m, 5H) 6.98 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.06 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.28 (d, 1H, J=7.3 Hz) 7.33 (d, 1H, J=7.3 Hz) 9.23 (s, 1H) 10.61 (brs, 1H)	KBr 3295 1765 1711 1649 1595 1536 1458 1356 752	FAB+ 457 [M+H] (50)	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₃
4-43	 <p>橙色アモルファス</p>					

表 48

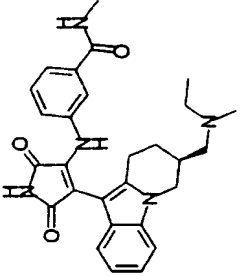
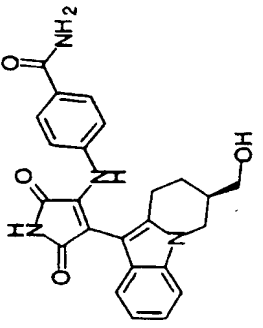
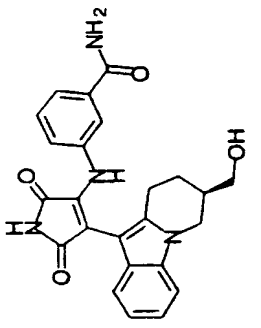
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-44	 橙色結晶	131~133 °C	DMSO-d ₆ -300MHz 0.80-1.02 (m, 4H) 1.23 (m, 1H) 1.68 (m, 1H) 1.89 (s, 3H) 2.10-2.38 (m, 2H) 2.30 (s, 3H) 2.73 (m, 1H) 3.30-3.50 (m, 2H) 4.06 (m, 1H) 6.78-7.00 (m, 5H) 7.07-7.28 (m, 5H) 7.45 (m, 1H)		FAB+ 486 [M+H+] (100)	C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₃
4-45	 アモルファス		DMSO-d ₆ -300MHz 0.89-1.37 (m, 2H) 1.71-2.30 (m, 3H) 2.78 (m, 1H) 3.30-3.50 (m, 2H) 4.13 (m, 1H) 4.66 (brs, 1H) 6.60-6.70 (m, 2H) 6.88-7.15 (m, 3H) 7.30-7.40 (m, 4H) 7.60 (brs, 1H) 9.41 (brs, 1H) 10.69 (s, 1H)		FAB+ 431 [M+H+] (50)	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₄
4-46	 アモルファス		DMSO-d ₆ -300MHz 0.89-1.37 (m, 2H) 1.71-2.30 (m, 3H) 2.78 (m, 1H) 3.30-3.50 (m, 2H) 4.10 (m, 1H) 4.67 (brs, 1H) 6.69-6.75 (m, 2H) 6.85 (m, 1H) 6.95 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.01 (brs, 1H) 7.10-7.18 (m, 5H) 9.28 (brs, 1H)		FAB- 430 [M+] (30)	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₄

表 49

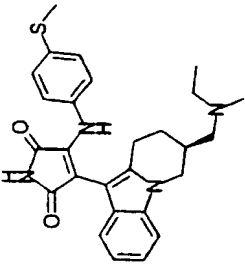
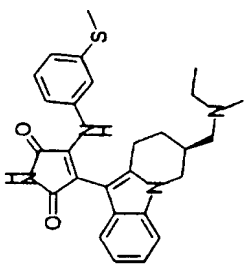
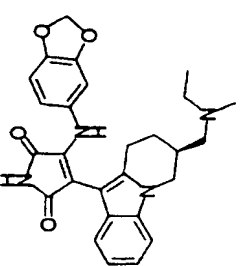
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-47	 <p>アモルファス</p>		0.65 (m, 1H) 0.97 (brs, 3H) 1.24 (m, 1H) 1.55-1.83 (m, 5H) 2.26 (s, 3H) 2.26-2.45 (m, 2H) 2.29 (s, 3H) 3.32 (m, 1H) 4.09 (m, 1H) 6.51-6.66 (m, 4H) 6.99 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.07 (t, 1H, J=7.3 Hz)		FAB+ 475 [M+H+] (100)	C27H30N4O2S
4-48	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d6, 300MHz 0.76-0.97 (m, 4H) 1.31 (m, 1H) 1.55-1.72 (m, 4H) 2.00-2.50 (m, 6H) 2.13 (s, 3H) 3.40 (m, 1H) 4.09 (m, 1H) 6.19 (brs, 1H) 6.60 (m, 1H) 6.72 (m, 1H) 6.82 (m, 1H) 6.95 (t, 1H, J=7.2 Hz)		FAB+ 475 [M+H+] (100)	C27H30N4O2S
4-49	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d6, 300MHz 0.85-1.00 (m, 4H) 1.30 (m, 1H) 1.73 (m, 1H) 1.90-2.50 (m, 6H) 2.34 (s, 3H) 3.40 (m, 1H) 4.09 (m, 1H) 5.72 (brs, 2H) 6.08 (m, 1H) 6.19-6.25 (m, 2H) 6.93 (t, 1H, J=7.4 Hz) 7.03 (t, 1H, J=7.4 Hz)		FAB+ 473 [M+H+] (100)	C27H28N4O4

表 50

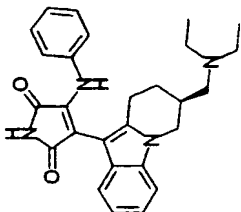
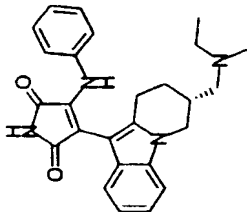
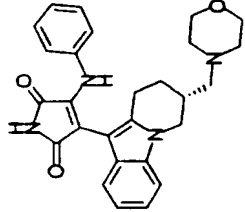
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-50	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ -300MHz 0.65-1.05 (brn, 7H) 1.15-1.94 (brn, 2H) 2.00-2.65 (brn, 7H) 3.40 (m, 1H) 4.03 (m, 1H) 6.52-6.83 (brn, 5H) 6.93-7.13 (brn, 2H) 7.27 (d, 1H, J=7.7Hz) 7.34 (d, 1H, J=7.7Hz) 9.24 (brs, 1H) 10.62 (brs, 1H)		FAB+ 443 [M+H] (100)	
4-51	 アモルファス		DMSO-d ₆ -300MHz 0.69-1.32 (m, 4H) 1.50-1.95 (m, 3H) 2.05-2.45 (m, 5H) 2.12 (s, 3H) 3.32 (m, 1H) 4.04 (m, 1H) 6.60 (brd, 2H, J=6.6 Hz) 6.72 (brs, 3H) 6.98 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.05 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.27 (d, 1H, J=7.3 Hz) 7.33 (d, 1H, J=7.3 Hz)	KBr 3306 1763 1709 1648 1595 1353 740	FAB+ 429 [M+H] (70)	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂
4-52	 アモルファス		DMSO-d ₆ -300MHz 0.75 (m, 1H) 1.24 (m, 1H) 1.50-2.60 (m, 9H) 3.28-3.58 (m, 5H) 4.04 (m, 1H) 6.58-6.71 (m, 5H) 6.98 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.06 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.28 (d, 1H, J=7.3 Hz) 7.33 (d, 1H, J=7.3 Hz) 9.23 (s, 1H) 10.61 (brs, 1H)	KBr 3296 1764 1712 1648 1535 1458 1116 752	FAB+ 456 [M+] (100)	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₃

表 51

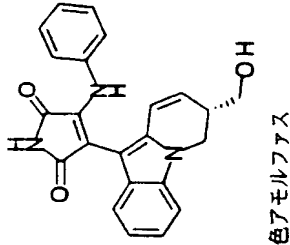
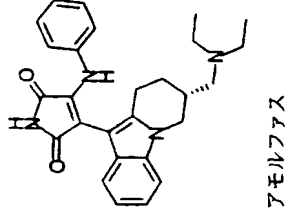
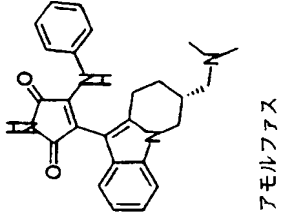
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-53	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ -300MHz, 120°C 2.64 (brn, 1H) 3.27 (m, 1H) 3.42 (m, 1H) 3.85 (m, 1H) 4.02 (m, 1H) 5.79 (m, 1H) 6.27 (m, 1H) 6.69 (m, 1H) 6.87 (m, 1H) 7.05 (m, 1H) 7.25 (m, 1H)		ESI+ 386 [M+H+] (100)	
4-54	 アモルファス		DMSO-d ₆ -300MHz 0.77-1.22 (m, 7H) 1.53-2.45 (m, 10H) 3.35 (m, 1H) 4.07 (m, 1H) 6.58-6.71 (m, 5H) 6.96 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.04 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.25 (d, 1H, J=7.3 Hz) 7.32 (d, 1H, J=7.3 Hz) 9.23 (s, 1H) 10.60 (brs, 1H)		FAB+ 443 [M+H+] (80)	C27H30N4O2
4-55	 アモルファス		DMSO-d ₆ -300MHz 0.75 (m, 1H) 1.24 (m, 1H) 1.50-2.60 (m, 5H) 2.12 (s, 6H) 3.30 (m, 1H) 4.06 (m, 1H) 6.60 (brd, 2H, J=6.6 Hz) 6.72 (brs, 3H) 6.98 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.05 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.28 (d, 1H, J=7.3 Hz) 7.33 (d, 1H, J=7.3 Hz)		FAB+ 414 [M+H+] (10)	C25H26N4O2

表 52

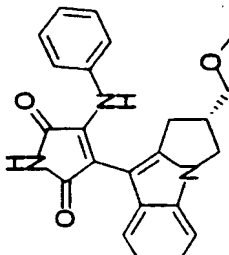
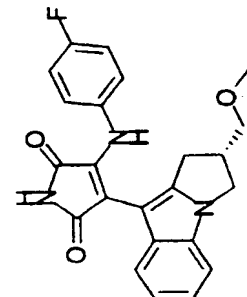
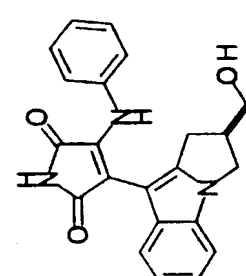
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-56	 橙色結晶	239~241 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 2.14(m, 1H) 2.61(m, 1H) 2.95(m, 2H) 3.09(m, 1H) 3.20(s, 3H) 3.67(m, 1H) 4.01(m, 1H) 6.74(m, 5H) 6.90(t, J=7.7Hz, 1H) 7.00(t, J=6.9Hz, 1H) 7.22(d, J=8.0Hz, 1H) 7.33(d, J=8.1Hz, 1H)	KBr 3301 1698 1654 1541 1355 1115	ESI+ 388 [M+H+] (100)	
4-57	 橙色結晶	249~251 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 2.22(m, 1H) 2.69(m, 1H) 3.03(m, 2H) 3.17(m, 1H) 3.23(s, 1H) 3.73(m, 1H) 4.05(m, 1H) 6.64(m, 4H) 6.87(t, J=7.4Hz, 1H) 7.00(t, J=7.0Hz, 1H) 7.24(m, 2H)	KBr 3296 1698 1649 1542 1353 1221 1115	ESI+ 406 [M+H+] (100)	
4-58	 橙色結晶	252~254 ℃	2.19(dd, 1H, J=5.5, 16.5Hz) 2.50-2.61(m, 1H) 2.70(m, 1H) 3.05(m, 1H) 3.17-3.26(m, 1H) 3.70(dd, 1H, J=5.5, 10.6Hz) 3.96(dd, 1H, J=7.7, 10.3Hz) 4.73(m, 1H) 6.66(m, 3H) 6.76(m, 2H) 6.85(t, 1H, J=7.0Hz) 6.96(t, 1H, J=7.0Hz)	7.18(d, 1H, J=7.7Hz) 7.27(d, 1H, J=7.7Hz) 9.12(s, 1H) 10.57(brs, 1H)	374 [M+H+] (100)	

表 53

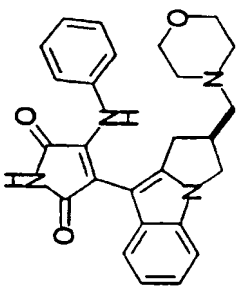
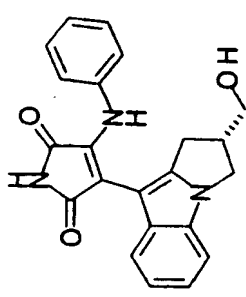
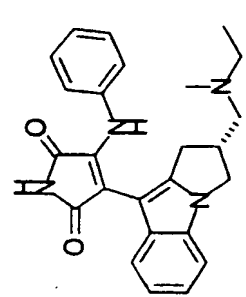
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-59	 黄橙色結晶	227~230 °C	DMSO-d ₆ 300MHz 1.89-2.15 (brn, 3H) 2.17-2.40 (brn, 4H) 2.59 (dd, 1H, J=8.1, 16.5Hz) 2.80 (m, 1H) 3.56 (m, 4H) 3.66 (dd, 1H, J=5.7, 10.8Hz) 4.00 (m, 1H) 6.60-6.82 (brn, 3H) 6.91 (t, 1H, J=7.2Hz) 7.00 (t, 1H, J=7.5Hz) 7.23 (d, 1H, J=8.1Hz) 7.35 (d, 1H, J=7.5Hz)		ESI+ 443 [M+H+] (100)	
4-60	 橙色結晶	253~255 °C	DMSO-d ₆ 300MHz 2.20 (m, 1H) 2.49-2.63 (m, 1H) 2.73 (m, 1H) 3.09 (m, 1H) 3.20-3.32 (m, 1H) 3.73 (dd, 1H, J=5.5, 10.2Hz) 3.99 (dd, 1H, J=7.7, 10.2Hz) 4.76 (brs, 1H) 6.62-6.83 (m, 5H) 6.88 (t, 1H, J=7.3Hz) 6.99 (t, 1H, J=7.5Hz) 7.21 (d, 1H, J=8.0Hz)	7.30 (d, 1H, J=7.7Hz) 9.15 (s, 1H) 10.60 (brs, 1H)	FAB+ 374 [M+H+] (60) 373 [M+] (100)	
4-61	 橙色結晶	140~144 °C	DMSO-d ₆ 300MHz 0.93 (t, 1H, J=7.0Hz) 2.01 (m, 3H) 2.09 (m, 3H) 2.22 (m, 2H) 2.58 (dd, 1H, J=8.4, 16.5Hz) 2.73 (m, 1H) 3.63 (dd, 1H, J=5.8, 10.3Hz) 3.99 (dd, 1H, J=7.3, 10.3Hz) 6.60-6.82 (brn, 5H) 6.91 (t, 1H, J=7.0Hz) 7.00 (t, 1H, J=7.0Hz) 7.22 (d, 1H, J=7.7Hz)	7.35 (d, 1H, J=7.7Hz) 9.17 (s, 1H) 10.61 (s, 1H)	FAB+ 415 [M+H+] (100)	

表 54

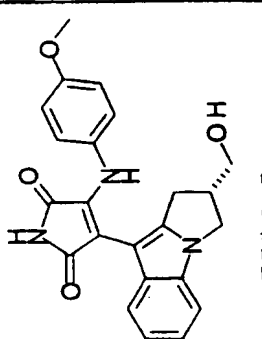
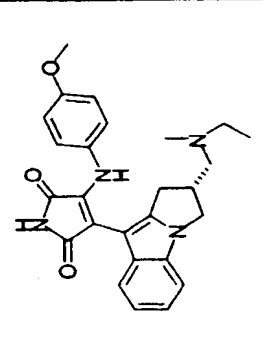
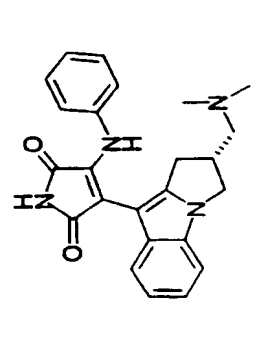
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-62	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d ₆ -300MHz 2.14 (m, 1H) 2.50 (m, 1H) 2.73 (m, 1H) 3.14 (m, 1H) 3.27 (m, 1H) 3.54 (s, 3H) 3.71 (dd, 1H, J=10.2, 5.5 Hz) 4.01 (m, 1H) 4.76 (t, 1H, J=5.1 Hz) 6.33 (d, 2H, J=8.8 Hz) 6.74 (d, 2H, J=8.8 Hz) 6.88 (dd, 1H, J=7.7, 7.3 Hz)	KBr 3428 1706 1648 1509 1243 743	ESI- 402 [M+H+] (100)	
4-63	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d ₆ -300MHz 0.94 (t, 3H, J=7.0 Hz) 1.93-2.07 (m, 3H) 2.10 (s, 3H) 2.19-2.40 (m, 2H) 2.51 (m, 1H) 2.75 (m, 1H) 3.54 (s, 3H) 3.63 (dd, 1H, J=10.3, 5.5 Hz) 3.99 (dd, 1H, J=10.3, 7.7 Hz) 6.34 (d, 2H, J=9.0 Hz) 6.59 (d, 2H, J=9.0 Hz) 6.91 (dd, 1H, J=7.7, 7.1 Hz)	KBr 3308 1710 1649 1510 741	ESI+ 445 [M+H+] (100)	
4-64			DMSO-d ₆ -300MHz 1.93 (d, 2H, J=8.1 Hz) 2.08 (m, 1H) 2.08 (s, 6H) 2.56 (m, 1H) 2.73 (m, 1H) 3.65 (dd, 1H, J=10.3, 5.5 Hz) 3.99 (dd, 1H, J=10.3, 7.3 Hz) 6.64-6.81 (m, 5H) 6.91 (dd, 1H, J=7.7, 7.0 Hz) 7.00 (dd, 1H, J=7.7, 7.0 Hz) 7.22 (d, 1H, J=7.7 Hz) 7.35 (d, 1H, J=7.7 Hz)	KBr 3435 1711 1652 739	ESI+ 401 [M+H+] (100)	

表 55

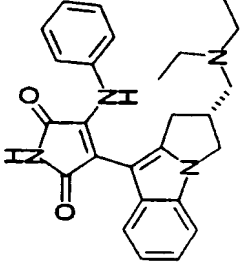
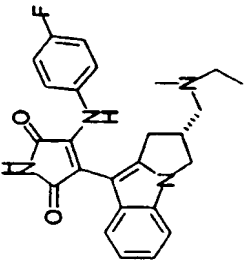
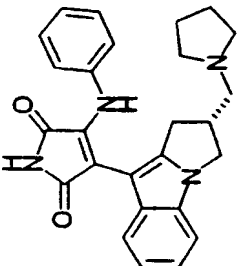
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-65	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d ₆ -300MHz 0.90 (t, 6H, J=7.0 Hz) 1.90-2.15 (m, 3H) 2.25-2.61 (m, 5H) 2.70 (m, 1H) 3.65 (dd, 1H, J=10.3, 5.4 Hz) 3.97 (dd, 1H, J=10.3, 7.4 Hz) 6.64-6.81 (m, 5H) 6.91 (dd, 1H, J=7.9, 7.0 Hz) 7.00 (dd, 1H, J=7.9, 7.0 Hz) 7.22 (d, 1H, J=7.9 Hz) 7.35 (d, 1H, J=7.9 Hz) 9.20 (s, 1H)	KBr 3310 1708 1654 1528 739	ESI+ 429 [M+H+] (100)	
4-66	 <p>アモルファス</p>		DMSO-d ₆ -300MHz 0.94 (t, 3H, J=7.1 Hz) 1.98-2.20 (brm, 3H) 2.12 (s, 3H) 2.32 (brm, 2H) 2.65 (dd, 1H, J=16.3, 8.2 Hz) 2.84 (brm, 1H) 3.70 (dd, 1H, J=10.4, 5.3 Hz) 4.03 (dd, 1H, J=10.4, 7.7 Hz) 6.57-6.70 (brm, 4H) 6.88 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.00 (t, 1H, J=7.3 Hz) 7.23 (d, 1H, J=7.3 Hz)	KBr 3291 1709 1651 1524 1508 741	ESI+ 433 [M+H+] (100)	
4-67	 <p>橙色結晶</p>	159~164 °C	DMSO-d ₆ -300MHz 1.67 (brs, 4H) 2.10 (m, 3H) 2.37 (m, 4H) 2.60 (m, 1H) 2.72 (m, 1H) 3.67 (dd, 1H, J=10.2, 5.5 Hz) 4.01 (dd, 1H, J=10.2, 7.3 Hz) 6.64-6.82 (m, 5H) 6.90 (dd, 1H, J=8.1, 7.0 Hz) 7.00 (dd, 1H, J=8.1, 7.0 Hz) 7.23 (d, 1H, J=8.1 Hz) 7.35 (d, 1H, J=8.1 Hz)	KBr 3287 1708 1651 1527 743	ESI+ 427 [M+H+] (100)	

表 56

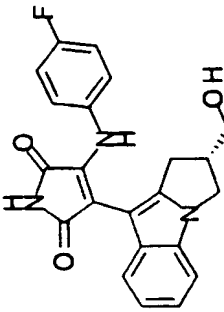
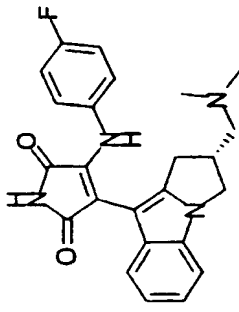
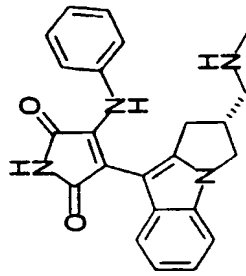
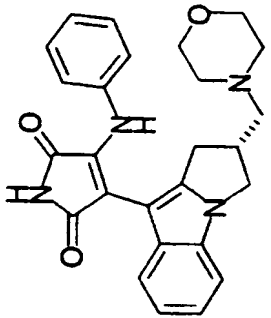
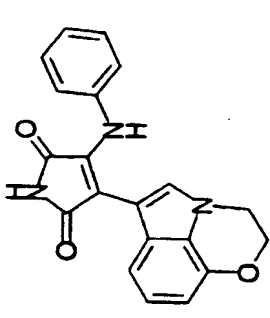
実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-68	 橙色結晶	>250°C	DMSO-d ₆ -300MHz 2.30(m, 1H) 2.66(m, 1H) 2.81(m, 1H) 3.17(m, 1H) 3.77(m, 1H) 4.04(m, 1H) 4.80(t, J=5.1Hz, 1H) 6.63(m, 4H) 6.84(t, J=7.7Hz, 1H) 6.97(t, J=6.6Hz, 1H) 7.21(m, 2H)		ESI+ 392 [M+H+] (100)	
4-69	 橙色アモルファス		DMSO-d ₆ -300MHz 1.96(d, J=8.1Hz, 2H) 2.11(m, 7H) 2.67(m, 1H) 2.83(m, 1H) 3.71(m, 1H) 4.03(m, 1H) 6.64(m, 4H) 6.88(t, J=7.3Hz, 1H) 7.00(t, J=7.0Hz, 1H) 7.23(d, J=8.1Hz, 1H) 7.29(d, J=7.7Hz, 1H)		ESI+ 419 [M+H+] (100)	
4-70			DMSO-d ₆ -300MHz 2.07-2.34 (brm, 1H) 2.23 (s, 3H) 2.54-2.78 (m, 2H) 3.67 (m, 1H) 4.00 (m, 1H) 6.62-6.83 (brm, 5H) 6.89 (t, 1H, J=7.0Hz) 6.99 (t, 1H, J=7.0Hz) 7.20 (d, 1H, J=8.1Hz) 7.32 (d, 1H, J=8.0Hz) 9.16 (s, 1H)		ESI+ 387 [M+H+] (100)	

表 57

実施例	構造式/性状・結晶化溶媒	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
4-71	 <p>黄橙色結晶</p>	222~226 ℃	DMSO-d ₆ 300MHz 1.91-2.15 (brn, 3H) 2.19-2.39 (brn, 4H) 2.59 (dd, 1H, J=7.8, 16.5Hz) 2.80 (m, 1H) 3.57 (m, 4H) 3.66 (dd, 1H, J=5.4, 9.9Hz) 4.00 (m, 1H) 6.59-6.82 (brn, 3H) 6.91 (t, 1H, J=7.5Hz) 7.00 (t, 1H, J=7.5Hz) 7.23 (d, 1H, J=7.5Hz) 7.35 (d, 1H, J=7.5Hz)		FAB+ 443 [M+] (40)	
5-1	 <p>橙色アモルファス</p>		DMSO-d ₆ 300MHz 4.18 (brn, 2H) 4.40 (brn, 2H) 6.43 (d, J=7.5Hz, 1H) 6.71 (m, 4H) 6.90 (m, 3H) 7.03 (s, 1H) 9.11 (brs, 1H)		FAB+ 345 [M+] (100)	

以下に製剤例を挙げるが、これに限定されるものではない。

製剤例

(a) 実施例 1-1 の化合物	10 g
(b) 乳糖	50 g
(c) トウモロコシデンプン	15 g
(d) カルボキシメチルセルロースナトリウム	44 g
(e) ステアリン酸マグネシウム	1 g

(a)、(b)、(c) の全量及び (d) の 30 g を水で練合し、真空乾燥後、製粒を行う。この製粒末に 14 g の (d) 及び 1 g の (e) を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1 錠あたり 10 mg の (a) を含有する錠剤 1000 個を製造する。

次に、本発明化合物の PKC 阻害活性の測定方法について説明する。なお、PKC β I より PKC β II の方が血管内細胞に多く存在することから、ここでは主として PKC β II を用いた酵素活性試験を行った。

試験例 [I] PKC 酵素活性試験

酵素活性試験用試薬として B I O T R A K P r o t e i n k i n a s e C e n z y m e a s s a y s y s t e m (以下当該システムという、Amersham 社)、また、PKC 酵素標品として P r o t e i n K i n a s e C, H u m a n R e c o n b i n a n t (CALBIOCHEM 社) を購入し用いた。当該システムに添付のカルシウムバッファー (12mM calcium acetate, 50mM Tris/HCl pH 7.5, 0.05% (w/v) sodium azide)、L i p i d (0.3 mg/ml L α -phosphatidyl-L-serine, 24mg/ml phorbol 12-myristate 13-acetate, 50mM Tris/HCl pH 7.5, 0.05% (w/v) sodium azide)、ペプチドバッファー (900 μ M peptide RKRTLRL), 50mM Tris/HCl pH 7.5, 0.05% (w/v) sodium azide)、D T T バッファー (30mM dithiothreitol, 50mM Tris/HCl pH 7.5, 0.05% (w/v) sodium azide)、マグネシウム A T P バッファー (1.2mM ATP, 30mM Hepes pH 7.4, 72 mM magnesium chloride) の各溶液を 1 : 1 : 1 : 1 : 0.8 の割合で混合し、[γ -32P] A T P (Amersham 社, cat. No. PB168) を 0.67 μ M となるように加えて基質混合液とした。PKC 酵素標品は、アッセイバッファー (10mM Hepes pH 7.4, 0.01% Triton X-100)

を用いて 400 ng/ml となるように希釈し酵素溶液とした。基質混合液と被検物質 (Dimethyl sulfoxide (DMSO)) を用いて終濃度 1 nM – $10 \mu \text{M}$ となるように希釈) を $20:1$ の割合で混合した後、酵素溶液を基質混合液と等量加えて混合し、 37°C で 15 分インキュベートした。当該システムに添付の反応停止剤 (300 mM orthophosphoric acid containing carmosine red) を基質混合液と等量加えて反応停止後、反応液をホスホセルロースペーパー (Whatman 社, P-81) にスポットし、 75 mM オルトリン酸で 2 回洗浄した後に BAS 2000 (Fuji film 社) により放射活性を測定した。

なお、DMSO を添加した場合の放射活性に対する被検物質を添加した場合の放射活性の割合を求め、各濃度の阻害率より IC_{50} 値を算出した。結果を表 58 から 65 に示す。

表 5 8

実施例番号	PKC活性阻害濃度 I C ₅₀ (μM)		活性比
	PKC βII	PKC α	α / β
1-2	0.223	7.233	32
1-5	0.151	4.918	33
1-6	0.198	6.909	35
1-10	0.226	8.343	37
1-12	0.249	7.163	29
2-1	0.030	1.619	54
2-2	0.041	2.857	70
2-3	0.046	3.897	85
2-4	0.073	5.799	79
2-5	0.030	1.826	61
2-6	0.060	3.308	55
2-7	0.056	3.169	57
2-8	0.012	0.460	38
2-9	0.028	2.157	77
2-10	0.015	0.730	49
2-11	0.015	0.727	49
2-12	0.010	0.558	56
2-13	0.021	1.262	60

表 5 9

実施例番号	PKC活性阻害濃度 I C ₅₀ (μM)		活性比
	PKC βII	PKC α	α / β
2-14	0.040	2.795	70
2-15	0.035	2.680	77
2-16	0.080	6.287	79
2-17	0.103	4.633	45
2-18	0.183	7.526	41
2-19	0.017	1.228	72
2-20	0.017	0.726	43
2-21	0.017	0.773	46
2-22	0.018	0.662	37
2-23	0.010	0.399	40
2-24	0.066	2.750	42
2-25	0.009	0.413	46
2-26	0.023	0.968	42
2-27	0.026	0.973	37
2-28	0.025	1.078	43
2-29	0.025	1.874	75
2-31	0.012	0.703	59
2-32	0.019	1.075	57

表 6 0

実施例番号	PKC活性阻害濃度 I C ₅₀ (μM)		活性比
	PKC βII	PKC α	α / β
2-33	0.010	0.676	68
2-34	0.015	0.851	57
2-35	0.095	3.891	41
2-36	0.005	0.331	66
2-37	0.060	>1	17
2-38	0.040	>1	25
2-39	0.021	0.354	17
2-40	0.019	0.770	41
2-41	0.062	2.741	44
2-42	0.010	0.452	45
2-43	0.002	0.027	14
2-44	0.261	8.159	31
2-47	0.066	2.342	36
2-48	0.018	1.389	77
2-49	0.008	0.723	90
2-50	0.019	0.886	47
2-51	0.027	1.020	38
2-53	0.098	>10	102

表 6 1

実施例番号	PKC活性阻害濃度 I C ₅₀ (μM)		活性比
	PKC βII	PKC α	α / β
2-54	0.061	6.672	109
2-55	0.096	>10	104
2-56	0.084	5.490	65
2-58	0.018	0.842	47
2-59	0.008	0.356	45
2-60	0.016	0.762	48
2-61	0.009	0.401	45
2-62	0.081	4.434	55
2-63	0.247	7.115	29
2-64	0.020	0.739	37
2-65	0.010	0.473	47
2-66	0.027	0.908	34
2-68	0.006	0.315	53
2-69	0.020	2.345	117
3-1	0.018	0.484	27
3-2	0.016	0.298	19
3-3	0.057	2.651	47
3-4	0.018	0.518	29

表 6 2

実施例番号	PKC活性阻害濃度 I C ₅₀ (μM)		活性比
	PKC βII	PKC α	α / β
3-5	0.029	1.628	56
3-6	0.108	3.663	34
3-7	0.056	2.560	46
4-1	0.014	0.852	61
4-2	0.005	0.257	51
4-3	0.016	1.633	102
4-4	0.006	0.394	66
4-5	0.023	1.908	83
4-6	0.025	2.098	84
4-7	0.023	3.999	174
4-8	0.014	0.680	49
4-9	0.015	1.451	97
4-10	0.017	2.131	125
4-11	0.005	0.265	53
4-12	0.002	0.096	48
4-13	0.008	0.910	114
4-14	0.004	0.247	62
4-15	0.016	1.224	77

表 6 3

実施例番号	PKC活性阻害濃度 I C ₅₀ (μM)		活性比
	PKC β II	PKC α	α / β
4-16	0.025	3.057	122
4-17	0.068	>10	147
4-19	0.004	0.275	69
4-20	0.003	0.170	57
4-21	0.011	0.795	72
4-22	0.003	0.355	118
4-23	0.023	2.605	113
4-24	0.003	0.204	68
4-25	0.006	0.497	83
4-26	0.009	0.768	85
4-27	0.013	0.831	64
4-28	0.025	3.356	134
4-29	0.014	1.930	138
4-30	0.005	0.654	131
4-31	0.003	0.186	64
4-32	0.004	0.228	60
4-33	0.004	0.321	75
4-34	0.002	0.091	43

表 6 4

実施例番号	PKC活性阻害濃度 I C ₅₀ (μM)		活性比
	PKC βII	PKC α	α / β
4-35	0.003	0.113	33
4-36	0.009	0.725	81
4-37	0.007	0.592	85
4-38	0.041	>10	244
4-39	0.056	5.739	103
4-40	0.006	0.557	93
4-41	0.006	0.445	74
4-42	0.022	2.659	121
4-43	0.007	0.749	107
4-46	0.089	>10	112
4-48	0.034	2.526	74
4-49	0.033	2.711	82
4-50	0.006	0.494	82
4-51	0.007	0.708	101
4-52	0.057	3.876	68
4-53	0.014	1.479	106
4-54	0.010	0.569	57
4-55	0.004	0.252	63

表 6 5

実施例番号	PKC活性阻害濃度 I C ₅₀ (μM)		活性比
	PKC βII	PKC α	α / β
4-56	0.040	5.218	131
4-57	0.084	6.46	77
4-58	0.014	1.021	73
4-59	0.046	4.992	109
4-60	0.004	0.458	115
4-61	0.005	0.481	96
4-62	0.016	0.794	50
4-63	0.016	1.103	69
4-64	0.004	0.148	37
4-65	0.032	1.955	61
4-66	0.012	0.632	53
4-67	0.008	0.542	68
4-68	0.004	0.341	85
4-69	0.006	0.455	76
4-70	0.001	0.159	159
4-71	0.041	4.446	108

発明の効果

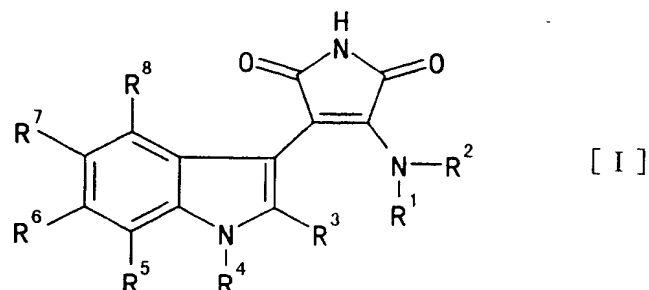
上記結果から明らかなように、本発明の化合物は $PKC\beta$ に対し高い阻害活性を示し、その一部は $PKC\alpha$ 及び PKA に比し選択的に $PKC\beta$ への阻害作用を示す。

よって、これら化合物は糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、糖尿病性神経障害等の糖尿病合併症をはじめとする PKC に起因する疾患に対し有効な薬剤となる。また、 $PKC\beta$ への選択的な作用は顕著な副作用を示さない安全な薬剤となり得る。

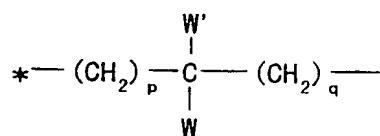
本出願は日本で出願された平成10年特許願第215070号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

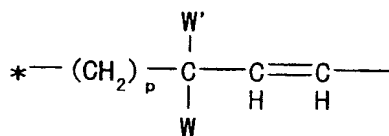
1. 下記一般式 [I]



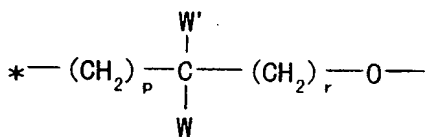
[式中、 R^1 は水素原子又は低級アルキル基であり、
 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよい複素環基であり、
 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、置換されてもよい低級アルキル基又は置換されてもよい低級アルコキシ基であり、
 R^4 は単独でWであるか、又は R^4 と R^3 が一緒になって、式



若しくは



で表される基を形成するか、又は、 R^4 と R^5 が一緒になって、式



で表される基を形成し、

Wは $-(CH_2)_1-(Y)_m-(CH_2)_n-Z$

{式中、Yは $-C(R^9)(R^{9'})-$ (式中、 R^9 及び $R^{9'}$ はそれぞれ同一若しくは異なって

水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、又は複素環基である。)、 $-N R^{10}-$ (式中、 R^{10} は水素原子又は低級アルキル基である。)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SONH-$ 、 $-NH SO-$ 、 $-SO_2 NH-$ 、 $-NH SO_2-$ 又は $-SO_3-$ であり、

Zは、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコシカルボニル基、 $-NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子又は低級アルキル基である。)、置換されてもよいアミジノ基、置換されてもよいグアニジノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよい複素環基であり、

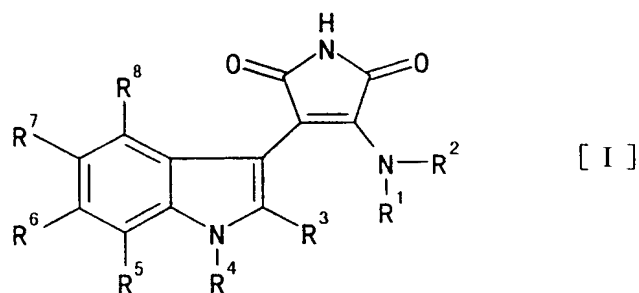
lは0又は1乃至4の整数であり、mは0又は1であり、nは0又は1乃至4の整数である。)であり、

W'は水素原子であるか、Wと同一若しくは異なって $-(CH_2)_1-(Y)_m-(CH_2)_n-Z$ (式中、各記号は上記と同義である。)であり、

p、q、rはそれぞれ同一若しくは異なって0又は1乃至4の整数であり、

上記*印は、*印側がインドール環の窒素原子に結合することを意味する。)で表されるジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

2. 下記一般式 [I]



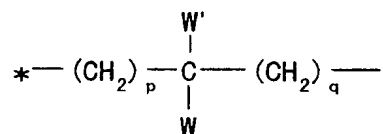
[式中、 R^1 は水素原子又は C_{1-6} 低級アルキル基 (ここで、 C_{1-6} は炭素数が1乃至6個であることを示す。以下同様。)であり、

R^2 は置換されてもよい C_{6-18} アリール基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基又は置換されてもよい複素環基 (ここで、当該複素環基は、酸素原子、窒素

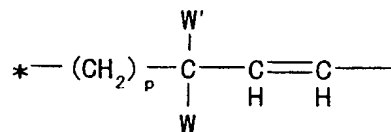
素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 乃至 4 個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子の数が 5 乃至 12 である。) であり、

R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、置換されてもよい C_{1-6} 低級アルキル基又は置換されてもよい C_{1-6} 低級アルコキシ基であり、

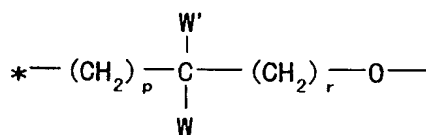
R^4 は単独で W であるか、又は R^4 と R^3 が一緒になって、式



若しくは



で表される基を形成するか、又は、 R^4 と R^5 が一緒になって、式



で表される基を形成し、

W は $-(CH_2)_1-(Y)_m-(CH_2)_n-Z$

{式中、 Y は $-CR^9R^{9'}$ - [式中、 R^9 及び $R^{9'}$ はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、水酸基、 C_{1-6} 低級アルキル基、 C_{1-6} 低級アルコキシ基、 C_{1-6} 低級アルキルチオ基、 C_{1-6} 低級アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} 低級アルキルアミノ基、又は複素環基 (ここで、当該複素環基は、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 乃至 4 個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子の数が 5 乃至 12 である。) である。]、 $-NR^{10}-$ (式中、 R^{10} は水素原子又は C_{1-6} 低級アルキル基である。)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SONH-$ 、 $-NHSO-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 又は $-SO_3-$ であり、

Z は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されてもよい C_{1-6} 低級アルコキシ基、 C_{1-6} 低級アルカノイル基、 C_{1-6} 低級アルコシカルボニル基、 $-NR^{11}$

R^{12} (式中、 R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子又は C_{1-6} 低級アルキル基である。)、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいグアニジノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} 低級アルキルアミノカルボニル基、置換されてもよい C_{6-18} アリール基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基又は置換されてもよい複素環基 (当該複素環基は上記と同義である。) であり、

l は 0 又は 1 乃至 4 の整数であり、 m は 0 又は 1 であり、 n は 0 又は 1 乃至 4 の整数である。) であり、

W' は水素原子であるか、 W と同一若しくは異なって $-(CH_2)_1-(Y)_m-(CH_2)_n-Z$ (式中、各記号は上記と同義である。) であり、

p 、 q 、 r はそれぞれ同一若しくは異なって 0 又は 1 乃至 4 の整数であり、上記 * 印は、* 印側がインドール環の窒素原子に結合することを意味する。) で表される請求項 1 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

3. R^2 が置換されてもよい C_{6-18} アリール基又は置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基であり、

R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 がそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、置換されてもよい C_{1-6} 低級アルキル基又は置換されてもよい C_{1-6} 低級アルコキシ基であり、

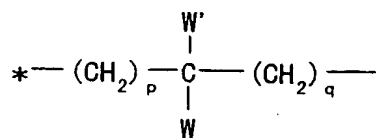
W における Y が $-CR^9R^{9'}$ 、 $-NR^{10}$ (式中、 R^9 、 $R^{9'}$ 及び R^{10} は請求項 2 に記載の通りである。)、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-SO_2-$ であり、

W における Z が水素原子、水酸基、置換されてもよい C_{1-6} 低級アルコキシ基、 C_{1-6} 低級アルカノイル基、 $-NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} 及び R^{12} は請求項 2 に記載の通りである。)、置換されてもよいアミノ基又は置換されてもよい複素環基であり、

W' が水素原子である請求項 2 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

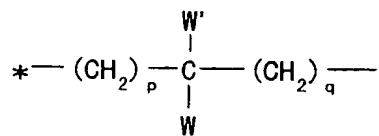
4. R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換されてもよい C_{6-18} アリール基である請求項 2 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

5. R^4 が単独で W であるか、又は R^4 と R^3 が一緒になって、式



(式中、W、p 及び q は請求項 2 に記載の通りであり、W' は水素原子である。) で表される基を形成する請求項 4 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

6. R⁴ が R³ と一緒になって、式



(式中、W、p 及び q は請求項 2 に記載の通りであり、W' は水素原子である。) で表される基を形成する請求項 5 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

7. R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁸ が水素原子であり、R² がフェニル基である請求項 6 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

8. W における Z が水酸基、-NR¹¹R¹² (式中、R¹¹ 及び R¹² は請求項 2 に記載の通りである。) 又は置換されてもよい複素環基である請求項 7 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

9. 3-(1H-インドール-3-イル)-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3-(1H-インドール-3-イル)-4-(フェニルアミノ)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3-(シクロヘキシルアミノ)-4-(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3-(1H-インドール-3-イル)-4-[(4-メチルフェニル)アミノ]-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3-(1H-インドール-3-イル)-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(1H-インドール-3-イル)

－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ (1 H－インドール－ 3－イル)－ 4－ [(4－メトキシ－ 2－メチルフェニル) アミノ]－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ [(2， 4－ジメトキシフェニル) アミノ]－ 4－ (1 H－インドール－ 3－イル)－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ [(2， 4－ジフルオロフェニル) アミノ]－ 4－ (1 H－インドール－ 3－イル)－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ [(3－ブロモフェニル) アミノ]－ 4－ (1 H－インドール－ 3－イル)－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ (1 H－インドール－ 3－イル)－ 4－ [(2－メチルフェニル) アミノ]－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ [(3－フルオロフェニル) アミノ]－ 4－ (1 H－インドール－ 3－イル)－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ (1 H－インドール－ 3－イル)－ 4－ [(3－トリフルオロメチルフェニル) アミノ]－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ (1 H－インドール－ 3－イル)－ 4－ (ビフェニル－ 3－イルアミノ)－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ (1 H－インドール－ 3－イル)－ 4－ [(3－フェノキシフェニル) アミノ]－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ (1 H－インドール－ 3－イル)－ 4－ [(3－イソプロピルフェニル) アミノ]－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ (1 H－インドール－ 3－イル)－ 4－ (N－メチル－ N－フェニルアミノ)－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ [1－ (3－ヒドロキシプロピル)－ 1 H－インドール－ 3－イル]－ 4－ (フェニルアミノ)－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ [1－ (3－ヒドロキシプロピル)－ 1 H－インドール－ 3－イル]－ 4－ [(3－メチルフェニル) アミノ]－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3－ [(3－クロロフェニル) アミノ]－ 4－ [1－ (3－ヒドロキシプロピル)－ 1 H－インドール－ 3－イル]－ 1 H－ピロール－ 2， 5－ジオン、

3- [1- (2-ヒドロキシエチル) -1H-インドール-3-イル] -4-
(フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- (4-ヒドロキシブチル) -1H-インドール-3-イル] -4-
(フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] -4- [1- (3-ヒドロキシブ
ロピル) -1H-インドール-3-イル] -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- (2-アセトキシエチル) -1H-インドール-3-イル] -4-
(フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) -1H-インドール-3-イル]
-4- (フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- (2-ジメチルアミノエチル) -1H-インドール-3-イル] -
4- (フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- (4-ジメチルアミノブチル) -1H-インドール-3-イル] -
4- (フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) -1H-インドール-3-イル]
-4- [(3-メチルフェニル) アミノ] -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) -1H-インドール-3-イル]
-4- [(3-クロロフェニル) アミノ] -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- (3-ジエチルアミノプロピル) -1H-インドール-3-イル]
-4- (フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- {3- [N- (2-ジメチルアミノエチル) -N-メチルアミノ]
プロピル} -1H-インドール-3-イル] -4- (フェニルアミノ) -1H-
ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- {3- [N-エチル-N- (2-メトキシエチル) アミノ] プロピ
ル} -1H-インドール-3-イル] -4- (フェニルアミノ) -1H-ピロー
ル-2, 5-ジオン、

3- [1- {2- [N- (2-ジメチルアミノエチル) -N-メチルアミノ]
エチル} -1H-インドール-3-イル] -4- (フェニルアミノ) -1H-ピ
ロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {3 - (N-ベンジル-N-エチルアミノ) プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {3 - [N-エチル-N- (4-ピリジルメチル) アミノ] プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - (3-モルホリノプロピル) - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - (3-ピペリジノプロピル) - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - (フェニルアミノ) - 4 - [1 - (3-チオモルホリノプロピル) - 1 H-インドール-3-イル] - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - (フェニルアミノ) - 4 - [1 - (3-ピロリジン-1-イルプロピル) - 1 H-インドール-3-イル] - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - (3-アザシクロヘプタン-1-イルプロピル) - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {3 - (2-カルバモイルピロリジン-1-イル) プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {3 - (4-ヒドロキシピペリジノ) プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {3 - (4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [(3-クロロフェニル) アミノ] - 4 - [1 - {4 - (4-ヒドロキシピペリジノ) ブチル} - 1 H-インドール-3-イル] - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {5 - (4-ヒドロキシピペリジノ) ペンチル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {4 - (4 - メチルピペラジーン - 1 - イル) ブチル} - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [1 - {3 - [3 - (tert - ブチルアミノカルボニル) - デカヒドロ - (4 a S, 8 a S) - イソキノリン - 2 - イル] プロピル} - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - (フェニルアミノ) - 4 - [1 - {3 - (4 - ピペリジノピペリジノ) プロピル} - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [1 - {3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジーン - 1 - イル] プロピル} - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [1 - {3 - (4 - カルバモイルピペリジノ) プロピル} - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [1 - {3 - (4 - ジメチルアミノピペリジノ) プロピル} - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [1 - {3 - (フェニルスルホニル) プロピル} - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - (フェニルアミノ) - 4 - [1 - (3 - ピラゾール - 1 - イルプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - (フェニルアミノ) - 4 - [1 - {3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル} - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [(3 - クロロフェニル) アミノ] - 4 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [(3 - クロロフェニル) アミノ] - 4 - [1 - (4 - イミダゾール - 1 -

イルブチル) - 1 H-インドール-3-イル] - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - (5-イミダゾール-1-イルペンチル) - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [(3-クロロフェニル) アミノ] - 4 - [1 - {3 - (2-メチルイミダゾール-1-イル) プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - (3-アミジノチオプロピル) - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン 臭化水素酸塩、

3 - [1 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {3 - (ヒドロキシメチル) ベンジル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 5-メトキシ-1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {2 - (4-ヒドロキシピペリジノ) エチル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {3 - (4-ベンジルピペリジノ) プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {3 - (4-ピロリジニルピペリジノ) プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {3 - [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジノ] プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {3 - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジノ] プロピル} - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [2-メチル-1 - (3-モルホリノプロピル) - 1 H-インドール-3-イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [2-メチル-1- (3-ピペリジノプロピル) -1H-インドール-3-イル] -4- (フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル] -4- (フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [2-メチル-1- (3-ピロリジン-1-イルプロピル) -1H-インドール-3-イル] -4- (フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- {3- (エチルメチルアミノ) プロピル} -2-メチル-1H-インドール-3-イル] -4- (フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) -5-メトキシ-1H-インドール-3-イル] -4- (フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [(3-クロロフェニル) アミノ] -4- [1- {3- (4-メチル-イミダゾール-1-イル) プロピル} -1H-インドール-3-イル] -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [(3-クロロフェニル) アミノ] -4- [1- {3- (5-メチル-イミダゾール-1-イル) プロピル} -1H-インドール-3-イル] -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [(3-クロロフェニル) アミノ] -4- [1- {3- (4-ヒドロキシメチル-イミダゾール-1-イル) プロピル} -1H-インドール-3-イル] -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [(3-クロロフェニル) アミノ] -4- [1- {3- (5-ヒドロキシメチル-イミダゾール-1-イル) プロピル} -1H-インドール-3-イル] -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- {3- (2-メチル-イミダゾール-1-イル) プロピル} -1H-インドール-3-イル] -4- (フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3- [1- (2-イミダゾール-1-イルエチル) -1H-インドール-3-イル] -4- (フェニルアミノ) -1H-ピロール-2, 5-ジオン、

3 - [1 - {2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) エチル} - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 4 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - [(4 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [(4 - ブロモフェニル) アミノ] - 4 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [(4 - フルオロフェニル) アミノ] - 4 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - (シクロペンチルアミノ) - 4 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - (シクロヘプチルアミノ) - 4 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [1 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピル) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 -

ジオン、

3 - (フェニルアミノ) - 4 - [1 - (3 - ピペリジルメチル) - 1 H - イン
ドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - (フェニルアミノ) - 4 - [1 - (4 - ピペリジルメチル) - 1 H - イン
ドール - 3 - イル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

3 - [1 - {(1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル} - 1 H - インドール
- 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

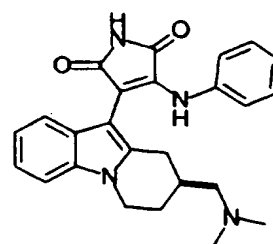
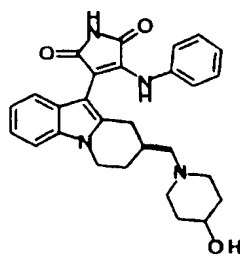
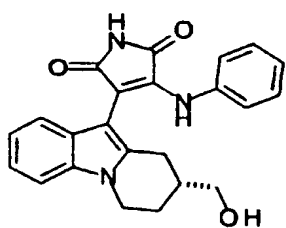
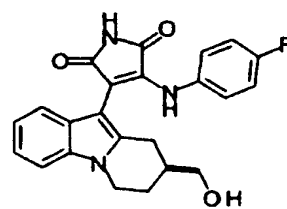
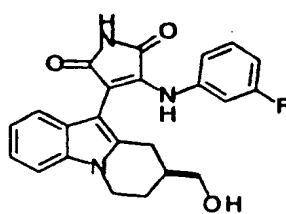
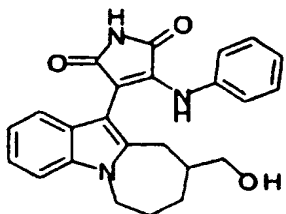
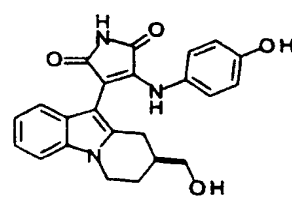
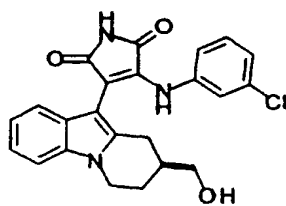
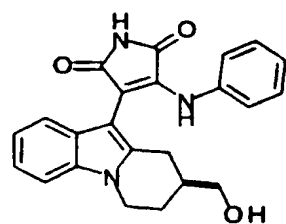
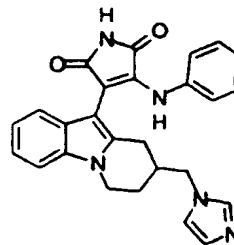
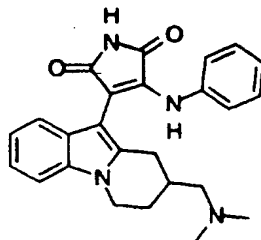
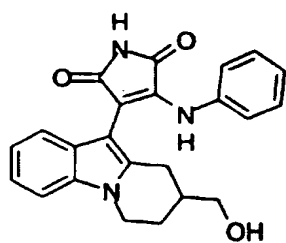
3 - [1 - {(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル} - 1 H - インドール
- 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、

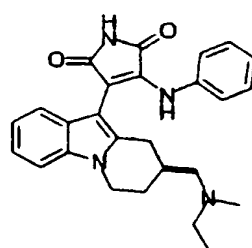
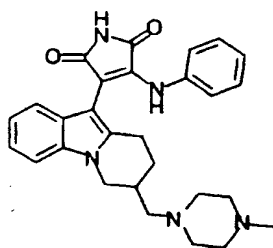
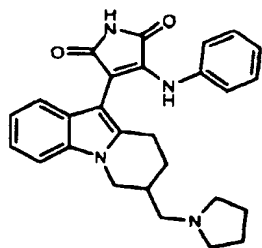
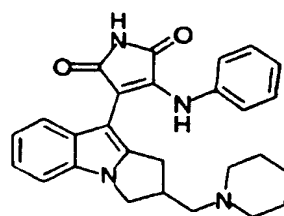
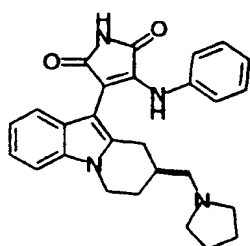
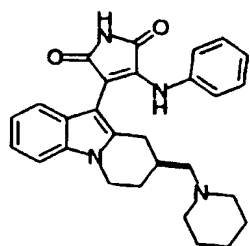
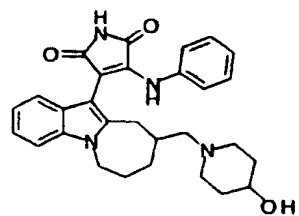
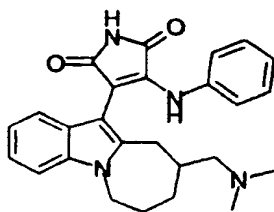
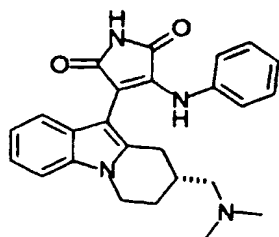
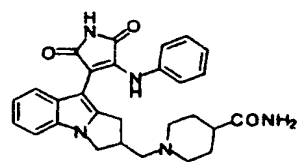
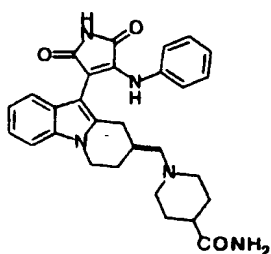
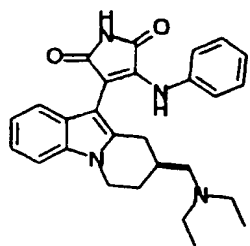
3 - [1 - {[1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) ピペリジン - 4 - イル]
メチル} - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピ
ロール - 2, 5 - ジオン、

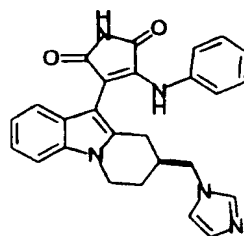
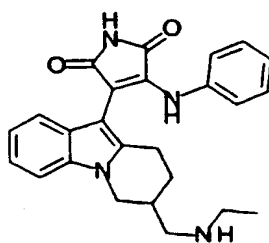
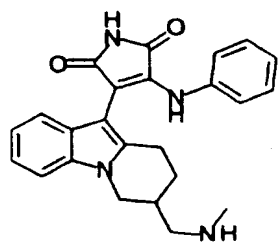
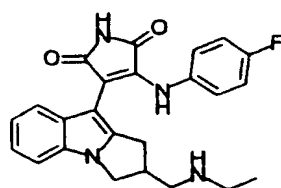
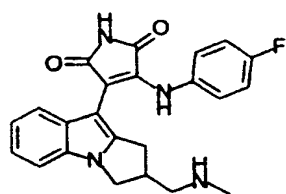
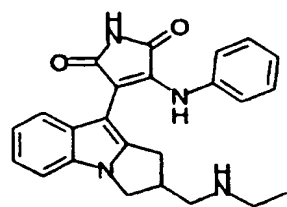
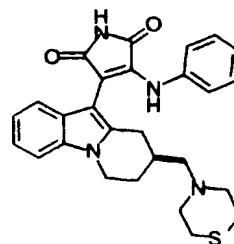
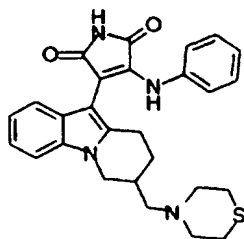
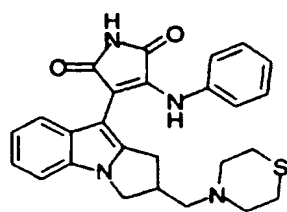
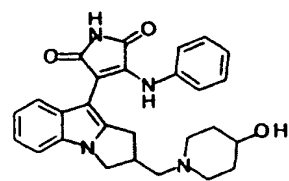
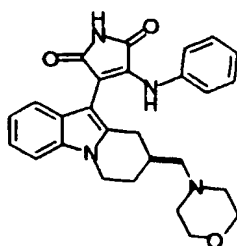
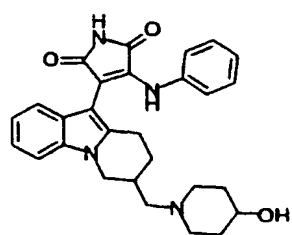
3 - [1 - {(1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イル) メチル} - 1 H - イン
ドール - 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオ
ン、及び

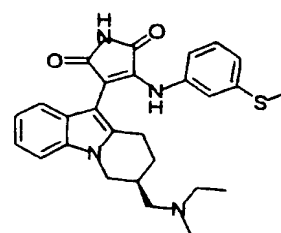
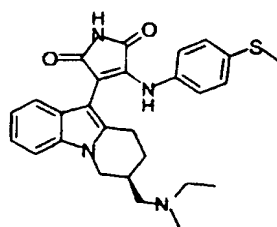
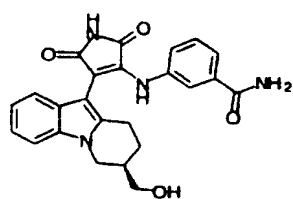
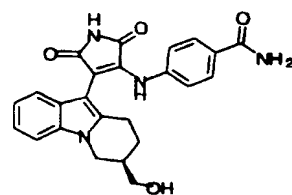
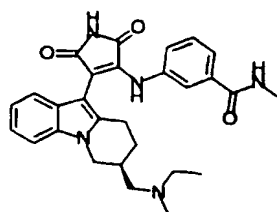
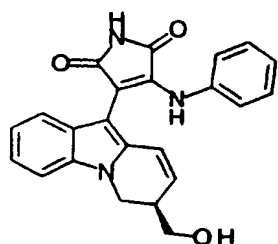
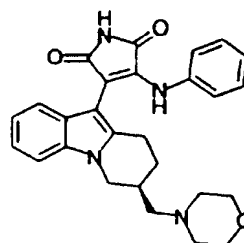
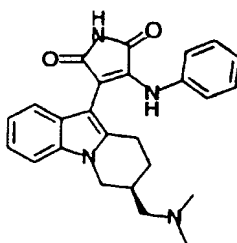
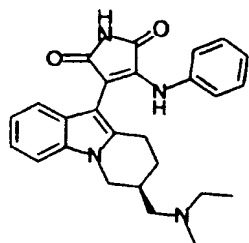
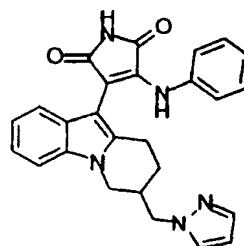
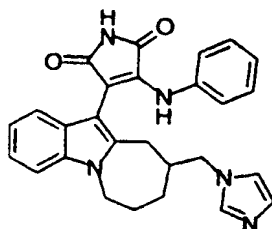
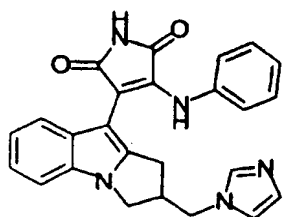
3 - [1 - {(1 - アミジノピペリジン - 4 - イル) メチル} - 1 H - インドール
- 3 - イル] - 4 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン 塩
酸塩からなる群より選ばれる請求項 1 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上
許容されるその塩。

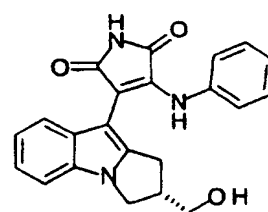
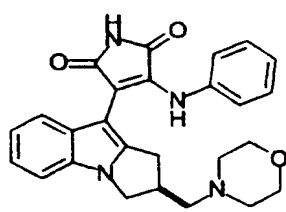
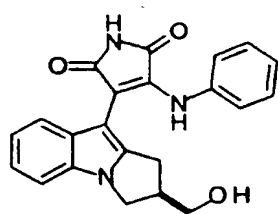
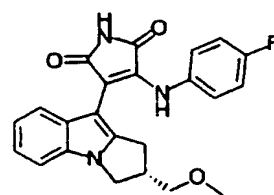
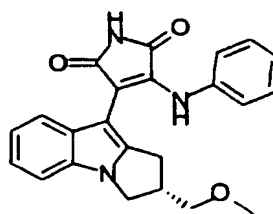
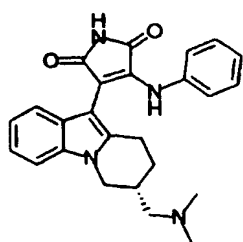
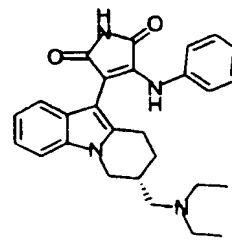
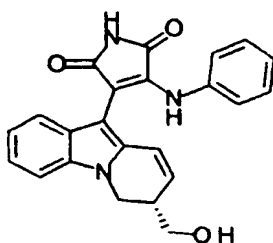
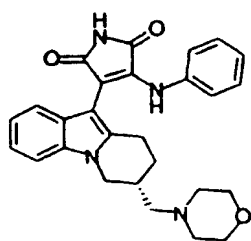
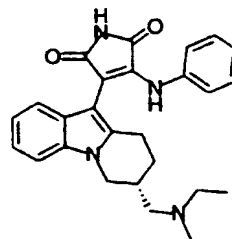
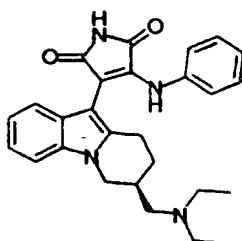
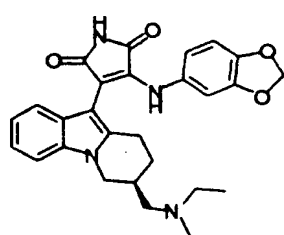
10.

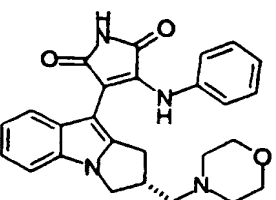
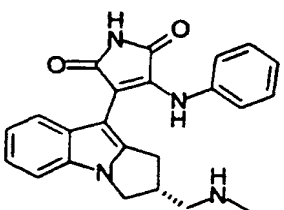
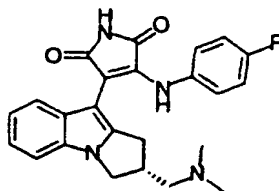
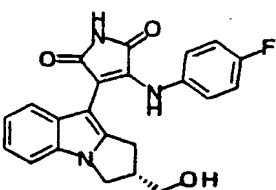
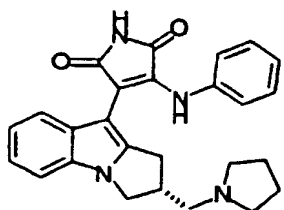
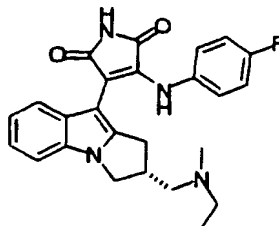
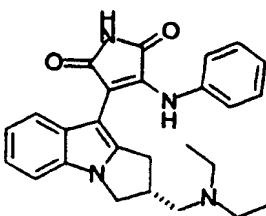
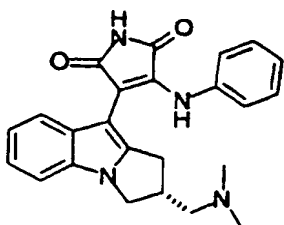
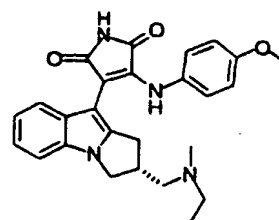
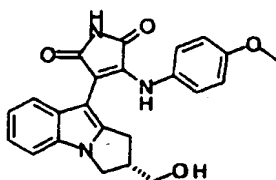
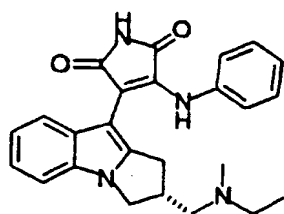




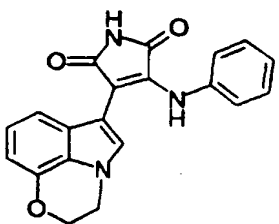








及び



からなる群より選ばれる請求項 1 記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

1 1. 請求項 1 乃至 1 0 のいずれかに記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体含有してなる医薬組成物。

1 2. 請求項 1 乃至 1 0 のいずれかに記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるプロテインキナーゼ C 阻害剤。

1 3. 請求項 1 乃至 1 0 のいずれかに記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬

上許容されるその塩を有効成分として含有してなるプロテインキナーゼCアイソザイム β 選択的阻害剤。

14. 請求項1乃至10のいずれかに記載のジ置換マレイミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる糖尿病合併症治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04085

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D401/14, 403/04, 403/14, 471/04, 487/04, 498/06, A61K31/40, 41, 415, 44, 445, 47, 495, 535, 54, 55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D401/14, 403/04, 403/14, 471/04, 487/04, 498/06, A61K31/40, 41, 415, 44, 445, 47, 495, 535, 54, 55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 91/13070, A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH), 5 September, 1991 (05. 09. 91), Claims & DE, 4005970, A & AU, 9173015, A	1-14
A	JP, 5-221977, A (F.Hoffmann-La Roche AG.), 31 August, 1993 (31. 08. 93), Claims & EP, 540956, A1 & ZA, 9208340, A & AU, 9227419, A & CA, 2081805, A & CN, 1072409, A & US, 5399712, A	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
18 August, 1999 (18. 08. 99)

Date of mailing of the international search report
31 August, 1999 (31. 08. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/04085

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C07D401/14, 403/04, 403/14, 471/04, 487/04, 498/06,
A61K31/40, 41, 415, 44, 445, 47, 495, 535, 54, 55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C07D401/14, 403/04, 403/14, 471/04, 487/04, 498/06,
A61K31/40, 41, 415, 44, 445, 47, 495, 535, 54, 55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 91/13070, A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH), 5. 9月. 1991 (05. 09. 91), 請求の範囲 & DE, 4005970, A&AU, 9173015, A	1-14
A	JP, 5-221977, A (エフ・ホフマン・ローシュ アー ゲー), 31. 8月. 1993 (31. 08. 93), 請求の範囲 &EP, 540956, A1&ZA, 9208340, A& AU, 9227419, A&CA, 2081805, A& CN, 1072409, A&US, 5399712, A	1-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 08. 99

国際調査報告の発送日

31.08.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)



—